

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS
Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear



TESIS DOCTORAL

**Daño por radiación a nivel molecular en aplicaciones
biomédicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rafael Colmenares Fernández

Director

Gustavo García Gómez-Tejedor

Madrid 2019

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS
Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear

Daño por radiación a nivel molecular en aplicaciones biomédicas

Memoria para optar al Grado de Doctor presentada por
Rafael Colmenares Fernández

Director: Gustavo García Gómez-Tejedor
Trabajo realizado en el Instituto de Física Fundamental
(CSIC) y en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid)

4 de septiembre de 2018

Agradecimientos

Son muchas las personas que me han ayudado y apoyado a lo largo de los años que ha durado este trabajo de tesis doctoral. A todos ellos quiero darles las gracias. No obstante, quiero agradecerse de manera explícita a algunas de ellas.

En primer lugar expreso mi agradecimiento a Gustavo García Gómez-Tejedor, mi director de tesis, que no sólo me guiado en el plano científico sino que también me ha ayudado en el plano personal para poder finalizar este proyecto, compatibilizándolo con mi trabajo como Radiofísico Hospitalario.

A Martina Fuss, cuya ayuda en mis inicios en este campo no olvido. Fue la persona con la que trabajé inicialmente en el IFF (CSIC), y le debo una parte importante de que finalmente me decidiera a realizar esta tesis. A Katerina Krupa, con quien compartí horas de medidas en el Hospital Ramón y Cajal. Por supuesto, no me olvido del resto de compañeros del IFF aunque hayamos compartido menos tiempo.

A Amalia Willart y Antonio Muñoz, por su implicada colaboración científica en determinadas fases de la tesis.

A Fernando Arqueros, mi tutor, que tantas veces ha solucionado mis despistes.

A mis compañeros del Servicio de Radiofísica Hospitalaria del Hospital Ramón y Cajal de Madrid (Belén, Chano, David, Juan David y Rafa) por su apoyo y comprensión.

Por último, agradezco a mis padres, Paloma y Miguel, y a mi hermana, Marta, su apoyo incondicional. Y en especial a María Jesús, mi pareja. Ha sido un periodo intenso, y sin su ayuda, ánimo y empuje no habría podido finalizar esta tesis.

A todos, gracias.

RESUMEN

Título: **"Daño por radiación a nivel molecular en aplicaciones biomédicas"**

El papel de los electrones de energías bajas en el daño molecular en términos de roturas o disociaciones, independientemente del tipo de haz primario, es un campo de actualidad científica. Por un lado, los modelos teóricos de colisiones de electrones en medios condensados para energías menores de 100 eV presentan diferencias metodológicas y discrepancias importantes en los resultados. Por otro, a pesar de que el daño en el ADN se produce a escala molecular, no existe una teoría que permita relacionar la información a este nivel con el daño biológico observado o medido. De hecho, la dosis absorbida, pese a ser una magnitud macroscópica que pierde los detalles de la escala en la que se produce realmente el daño, es la magnitud de referencia en los tratamientos con radiaciones ionizantes.

Los códigos Montecarlo de evento por evento (MCE), en los que la energía de corte en la simulación del transporte de electrones se sitúa en niveles tan bajos como sea posible, son una potente herramienta para estudiar las interacciones a escala molecular.

Esta tesis se divide en dos partes. En la **primera** se describe el trabajo experimental en el que se obtuvieron parámetros de interacción de electrones con moléculas de interés biológico, como la pirimidina, el tetrahidrofurano (THF) y el fenol. Para la pirimidina, con un espectrómetro por transmisión, se obtuvieron espectros de pérdida de energía para colisiones de electrones incidentes en el rango 30-1500 eV. A partir de estas medidas y de cálculos teóricos, se obtuvieron las secciones eficaces de ionización.

Por otra parte, en un equipo de transmisión por confinamiento magnético, se midieron las secciones eficaces totales de interacción de electrones con fenol entre 10 y 1000 eV. Estas medidas formaron parte de un estudio comparativo de diferentes métodos teóricos con los resultados experimentales.

En esta tesis se incluyen también los detalles del nuevo diseño del equipo de transmisión por confinamiento magnético, en el que se alcanza una resolución energética de 0.2-0.3 eV. Se interpuso una trampa de nitrógeno entre el filamento emisor de electrones y la cámara de colisión, en la que los electrones pierden prácticamente la totalidad de su energía.

Por último, con el THF se evaluó una aproximación empírica para obtener las secciones eficaces diferenciales inelásticas a partir de las elásticas, obtenidas en un modelo teórico avanzado de potencial óptico.

En la **segunda** parte se describe la aplicación de un MCE (LEPTS) en situaciones clínicas. En estos casos, las energías iniciales de los electrones primarios de los aceleradores lineales alcanzan varios MeV (4-20 MeV) para poder llegar a las profundidades clínicas de interés. En el caso de utilizar fotones, el rango energético de estas partículas para su uso clínico varía entre decenas keV y aproximadamente 10 MeV. Incluso en estas condiciones, los electrones de energías bajas juegan un papel fundamental tanto en el depósito final de energía como en el daño molecular inducido. Para valorar la necesidad de realizar cálculos a nivel molecular en situaciones clínicas, se evalúan las interacciones poco energéticas y potencialmente generadoras de daño (excitaciones electrónicas, resonancias de tipo electron-attachment, disociaciones neutras y excitaciones rotacionales y vibracionales) en relación a la dosis absorbida.

Las conclusiones de esta tesis son las siguientes:

1. Los datos experimentales obtenidos han pasado a formar parte de la base de datos de interacciones electrón-biomolécula de LEPTS. La incertidumbre para la energía media perdida en pirimidina es aproximadamente un 10 %, mientras que la incertidumbre en las secciones eficaces totales en fenol alcanzó el rango 8-16 %, correspondiendo los valores más altos a las energías más bajas.
2. Un nuevo equipo de transmisión por confinamiento magnético con una trampa de enfriamiento permite reducir sensiblemente las incertidumbres de las secciones eficaces totales.
3. En el caso de fotones de energías 30-600 keV en agua líquida se ha encontrado que todos los canales de interacción son proporcionales a la ionización, independientemente de la profundidad. Por lo tanto, cualquier incremento de daño inicial asociado a interacciones poco energéticas es proporcional a la dosis absorbida.
4. En el caso de electrones primarios de energía de pocos MeV, las simulaciones realizadas con diferentes códigos Montecarlo (Geant4, Geant4-DNA y LEPTS) han obtenido resultados sustancialmente diferentes en la energía depositada en profundidad. Estas diferencias serán investigadas antes de poder realizar un estudio a nivel molecular.

ABSTRACT

Title: **Damage by radiation at the molecular level in biomedical applications**

The role of low-energy electrons in molecular damage in terms of breaks or dissociations, regardless of the type of primary beam, is a scientific topic currently under study. On the one hand, the theoretical models of electron collisions in a condensed medium for energies lower than 100 eV present important methodological differences and discrepancies in the results. On the other hand, despite the fact that the damage to the DNA is produced on a molecular scale, there is no theory that allows us to relate the information at this level with the observed or measured biological damage. In fact, the absorbed dose, despite being at a macroscopic quantity that loses the details of the scale in which the damage really occurs, is the reference quantity in treatments with ionizing radiation.

The event-by-event Monte Carlo codes (MCE), in which the cut-off energy in the simulation of electron transport is as low as possible, are a powerful tool for studying interactions at the molecular level.

This thesis is divided into two parts. In the first one, the experimental work is described in which electron interaction parameters were obtained with biological molecules of interest, such as pyrimidine, tetrahydrofuran (THF) and phenol. With a transmission beam spectrometer, energy loss spectra for pyrimidine were obtained for collisions of incident electrons in the range 30-1500 eV. From these measurements and from theoretical calculations, the ionization cross sections were obtained.

Moreover, total interaction cross sections in phenol were measured for incoming electrons between 10 and 1000 eV in a magnetically confined electron scattering system. These measurements were part of a comparative study of different theoretical methods with the experimental results.

This thesis also includes the details of the new design of the magnetically confined electron scattering system, in which an energy resolution of 0.2-0.3 eV is reached. A nitrogen trap was put between the electron-emitting filament and the collision chamber, in which the electrons lose virtually all of their energy.

Finally, with the THF molecule an empirical approximation was used to obtain the differential inelastic cross sections from the elastic ones, obtained in an advanced theoretical model of optical potential.

The second part describes the application of a MCE (LEPTS) in clinical situations. In these cases, the initial energies of the primary electrons coming from the linear accelerators are in the range of several MeV (4-20 MeV) so as to reach the clinical depths of interest. In the case of photons, the energy range of these particles for clinical use is between dozens of keV and approximately 10 MeV. Even under these conditions, low-energy electrons play a fundamental role both in the final deposition of energy and in the induced molecular damage. To assess the need of calculations at a molecular level complementary to those of absorbed dose in clinical situations, the low-energy interactions which are able of causing damage (electronic excitations, electron-attachment resonances, neutral dissociations and rotational and vibrational excitations) are evaluated in relation to the absorbed dose.

The conclusions of this thesis are the following:

1. The experimental data obtained has become part of the database of electron-biomolecule interactions of LEPTS. The uncertainty of the average energy loss in pyrimidine is approximately 10 %, while uncertainty in the total scattering cross sections reached the range 8-16 %, corresponding the highest values to the lowest energies.
2. A new development of the magnetically confined scattering system with a cooling trap allows us to significantly reduce the uncertainties of the total cross sections.
3. In the case of photons in the energy range 30-600 keV, we found that, in liquid water, all the interaction channels are proportional to the ionization, independently of the depth. Therefore, any increase in damage associated with low energy interactions is proportional to the absorbed dose.
4. In the case of primary electrons at few-MeV energy, the simulations carried out with different Monte-Carlo codes (Geant4, Geant4-DNA and LEPTS) have achieved very different results concerning the way the energy is deposited at different depths. These differences have to be reviewed before making a study at the molecular level.

Índice general

Resumen	III
Abstract	V
Lista of Tablas	IX
Lista de Figuras	X
1. Introducción	1
2. Daño biológico por radiación: dosis absorbida, LET y <i>track structure</i>.	4
3. Interacciones de electrones y transporte de radiación	13
3.1. Interacciones de electrones con moléculas	14
3.2. Cálculo de secciones eficaces	16
3.2.1. Colisiones a energías altas (> 10 keV)	16
3.2.2. Colisiones a energías intermedias. Modelo IAM-SCAR+I.	17
3.2.3. Colisiones a bajas energías	22
3.3. Otros modelos en MCTS	23
3.3.1. Función de respuesta dieléctrica	23
3.3.2. Deflexiones angulares	25
3.4. LEPTS	26
3.4.1. Rutina LEPTS.	28
3.5. Comparación entre modelos de cálculo: recorrido libre medio inelástico y secciones eficaces elásticas	29
4. Trabajo experimental	40
4.1. Pirimidina	41
4.1.1. Espectrómetro de transmisión	41
4.1.2. Espectros de pérdida de energía	43
4.1.3. Secciones eficaces de ionización	44
4.1.4. Poder de frenado másico	46
4.2. Tetrahidrofurano	48
4.3. Secciones eficaces totales en fenol	50
4.3.1. Equipo de transmisión por confinamiento magnético	51
4.3.2. Procedimiento de medida	54
4.3.3. Incertidumbres y aceptación angular	55

4.3.4.	Discusión de los resultados	58
4.4.	Nuevo diseño del equipo de transmisión por confinamiento magnético . . .	60
4.4.1.	Descripción del equipo	60
4.4.2.	TCS con N ₂	63
5.	Aplicaciones en casos clínicos	68
5.1.	LEPTS en agua	70
5.2.	Estudio con semillas de ¹²⁵ I	72
5.2.1.	Definición de la semilla	73
5.2.2.	Espectro de emisión de la cápsula	74
5.2.3.	Comparación de la dosis absorbida en profundidad para una semilla	76
5.2.3.1.	Sistema de Planificación	76
5.2.3.2.	Medida de dosis	77
5.2.3.3.	Simulación LEPTS de una semilla	80
5.2.4.	Evaluación a nivel molecular de un tratamiento	81
5.3.	Fuente de alta tasa de dosis de ¹⁹² Ir	85
5.3.1.	Emisión de la cápsula	86
5.3.2.	Comparación de la tasa de dosis absorbida en agua líquida	88
5.3.3.	Estudio a escala molecular	92
5.4.	Electrones primarios	94
5.4.1.	Haz de electrones de 5 MeV	94
5.4.2.	Haz de electrones de 1 MeV	97
6.	Conclusiones	102
	Lista de Publicaciones	105

Índice de cuadros

4.1. Razón de ionizaciones frente a las colisiones inelásticas en pirimidina. . . .	45
4.2. Secciones eficaces integrales elásticas e inelásticas calculadas por IAM- SCAR para pirimidina	46
4.3. Secciones eficaces totales en fenol	57
5.1. Intensidades relativas de emisión de la semilla de ^{125}I	75
5.2. Valores y fuentes bibliográficas para el cálculo experimental de las dosis absorbida en agua para ^{125}I	79
5.3. Dosis absorbida y colisiones por fotón calculados en LEPTS	82
5.4. Interacciones para ^{125}I obtenidas en LEPTS (I).	83
5.5. Interacciones para ^{125}I obtenidas en LEPTS (II)	83
5.6. Razón de interacciones inelásticas frente a las ionizaciones en ^{125}I	83
5.7. Valores utilizados para el cálculo de la dosis absorbida en agua con cámara Semiflex 31010 (PTW) y fuente de ^{192}Ir	90
5.8. Colisiones de los fotones en función de la profundidad para ^{192}Ir	92
5.9. Colisiones de los electrones en función de la profundidad para ^{192}Ir (I) . . .	93
5.10. Colisiones de los electrones en función de la profundidad para ^{192}Ir (II) . .	93
5.11. Razones de todas las colisiones frente a las ionizaciones para ^{192}Ir en las esferas.	93

Índice de figuras

2.1. Macromolécula de ADN	4
2.2. Frecuencias de agrupamientos de ionizaciones y excitaciones	7
3.1. Efecto de agregación molecular	21
3.2. Espectros de pérdida de energía para CH ₄	27
3.3. Flujo de LEPTS	29
3.4. Recorrido libre inelástico en agua líquida para diferentes modelos en función de la energía incidente	30
3.5. Sección eficaz elástica. Comparación de modelos.	31
4.1. Molécula de pirimidina	41
4.2. Espectrómetro de transmisión	42
4.3. Espectros de pérdida de energía en pirimidina	43
4.4. Ajuste, mediante funciones independientes, al espectro de pérdida de energía	44
4.5. Secciones eficaces de ionización en pirimidina	45
4.6. Poder de frenado másico para pirimidina obtenidos en este trabajo (CSIC) y los del NIST	47
4.7. Molécula de THF	48
4.8. DCS inelásticas en THF	49
4.9. Molécula de fenol	51
4.10. Equipo de transmisión por confinamiento magnético	52
4.11. Curva de transmisión en vacío para 50 eV.	55
4.12. Ajustes de curvas de transmisión en Ar	56
4.13. Sección eficaces totales en fenol	58
4.14. DCS elásticas en fenol	59
4.15. Curva de transmisión para electrones de 10 eV en fenol	60
4.16. Nuevo diseño para el equipo de transmisión por confinamiento magnético	61
4.17. Curvas de transmisión para distintos valores de presión de N ₂ en la cámara de enfriamiento.	63
4.18. TCS de N ₂	64
5.1. Moléculas de agua	71
5.2. DCS elásticas para colisiones electrón-molécula de agua	72
5.3. DCS inelásticas en vapor de agua	73
5.4. Espectro de desintegración de ¹²⁵ I	74
5.5. Cápsula de la semilla I25.S06	74
5.6. Espectro de emisión de la cápsula de la semilla I25.S06	75
5.7. Sistema de coordenadas del TG43	77
5.8. Cámara de ionización CC01 (IBA)	78

5.9. Comparación de la tasa de dosis absorbida por unidad de S_k	80
5.10. Imágenes del SP del tratamiento de próstata con semillas	81
5.11. Fotografía de una cápsula de ^{192}Ir de alta tasa de dosis (HDR). Figura tomada de [175].	85
5.12. Esquema de desintegración del isótopo ^{192}Ir	86
5.13. Esquema de la fuente mHDR-v2r	87
5.14. Vista transversal y longitudinal de la fuente empleada en LEPTS.	87
5.15. Fotones emitidos fuera de la cápsula por desintegración.	88
5.16. Electrones emitidos fuera de la cápsula	88
5.17. Fotografía de la cámara de ionización Semiflex	89
5.18. Tasa de dosis absorbida por unidad de S_k para ^{192}Ir	91
5.19. Espectro en energías de un haz de electrones de 5 MeV	95
5.20. Distribución angular del espectro de electrones de un haz de 5 MeV	96
5.21. Dosis en profundidad para 5 MeV	97
5.22. Dosis en profundidad para 1 MeV	98

A Mariaje y Dani, a los que debo mucho tiempo...

Capítulo 1

Introducción

Actualmente, el uso controlado de las radiaciones ionizantes (RI) se ha generalizado en nuestra sociedad, teniendo aplicación en campos tan diversos como la medicina, la industria, la agricultura o la investigación. En concreto, en el ámbito de la medicina, son aplicadas tanto con fines diagnósticos (radio-diagnóstico y medicina nuclear) como de tratamiento (radioterapia). En los países desarrollados, la exposición a las radiaciones con fines médicos constituye la principal fuente de exposición a la radiación artificial. Los tratamientos radioterápicos se basan en el uso de estas RI para tratar de destruir los tejidos malignos o tumores irradiando con rayos X, electrones, protones e incluso iones más pesados. Estas RI pueden ser generadas con aceleradores de partículas (rayos X, haces de electrones, protones, iones pesados) o por fuentes radiactivas (rayos X, rayos gamma, electrones, positrones).

Independientemente del tipo o energía de la partícula primaria, los electrones juegan un papel fundamental en el depósito de energía y por tanto en el daño generado. Por cada MeV transferido al medio, se crean $\sim 4 \times 10^4$ electrones secundarios [1, 2], y una parte importante de ellos con energías bajas. Diversos estudios (p.e.[3, 4, 5, 6]) han mostrado que estos electrones, incluso con energías inferiores al umbral de ionización, son capaces de generar disociaciones en el ADN. Por lo tanto, una correcta y completa descripción de las interacciones electrón-molécula es un objetivo de claro interés. Esto incluye el conocimiento de las secciones eficaces diferenciales e integrales de interacción, así como los espectros de pérdida de energía, en un amplio rango de energías que va desde la inicial de la partícula primaria hasta valores típicos de termalización (< 1 eV). Además, debido a la gran cantidad de fenómenos físico-químicos que se dan en la macromolécula de ADN, su caracterización suele abordarse mediante el estudio de sus componentes.

Los códigos MonteCarlo de evento por evento son una potente herramienta para el estudio de los efectos de la radiación a escala molecular. No obstante, estos programas

incluyen los datos físicos mencionados, por lo que su fiabilidad depende de éstos, especialmente para energías inferiores a 100 eV.

LEPTS (*Low Energy Particle Track Simulation*) [7] es un programa de este tipo, capaz de simular el transporte de los electrones hasta energías inferiores a 1 eV, incluyendo de manera específica ionizaciones, excitaciones electrónicas, excitaciones vibro-rotacionales, disociaciones neutras y disociaciones electron-attachment, lo que permite conocer no solo la energía transferida sino también el patrón de interacciones que tienen lugar.

Suele suponerse, y a grandes rasgos es así, que el daño causado en los órganos y tejidos depende de la dosis absorbida ($1\text{Gy}=1\text{J}/1\text{Kg}$). Sin embargo, por definición, esta magnitud no puede describir los detalles del patrón o huella de la radiación a escala molecular. Diversos estudios (p.e.[8, 9, 10]) han relacionado el daño por radiación con las propiedades de esta huella, propia del tipo y energía de cada partícula. En el capítulo **2** de esta memoria de tesis se profundiza en estos aspectos, presentándose una discusión sobre el papel de la dosis absorbida, como magnitud primaria en los tratamientos de radioterapia, y el daño inducido por radiación. En el capítulo **3**, se detalla cómo LEPTS simula el transporte de electrones en medios biológicos, es decir, en entornos condensados. Se describe el modelo teórico de cálculo de secciones eficaces (IAM-SCAR+I), que aporta las secciones eficaces diferenciales elásticas e integrales elásticas e inelásticas para energías entre unos 30 eV y 10 keV. Por último, se presenta una comparación entre IAM-SCAR+I y otros modelos.

LEPTS, además de datos teóricos requiere de cierta información experimental, y el capítulo **4** incluye las medidas realizadas en el Instituto de Física Fundamental (CSIC, Madrid) con moléculas como pirimidina, tetrahidrofurano (THF) o fenol. El THF y la pirimidina son biomoléculas de interés; la primera tiene una estructura similar a los azúcares del ADN y la segunda está presente en las bases. Las medidas en fenol, para la obtención de secciones eficaces totales, formaron parte de una colaboración entre grupos de investigación con el objetivo de comparar diferentes métodos de cálculo con los resultados experimentales. Finalmente, se presenta una evolución del equipo con el que se han realizado estas medidas.

El capítulo **5** expone la aplicación clínica de las simulaciones en agua líquida. Se simulan 3 casos en LEPTS: 2 fuentes de braquiterapia, ^{125}I y ^{192}Ir , emisoras fundamentalmente de fotones de energías en el rango de decenas de eV y keV respectivamente, y un haz de electrones de 5 MeV. Los resultados son comparados con los obtenidos por los sistemas de cálculo clínicos y con medidas, estudiándose el mapa de interacciones en un área extensa a través de la proporción de todas las colisiones frente a las ionizaciones, tratando de localizar potenciales efectos no lineales con la dosis absorbida.

Referencias

- [1] S. M. Pimblot y J. A. LaVerne. “Production of low-energy electrons by ionizing radiation”. En: *Radiat. Phys. Chem.* 76 (2007), pág. 1244.
- [2] I. Plante y F. A. Cucinotta. “Cross sections for the interactions of 1eV–100MeV electrons in liquid water and application to Monte-Carlo simulation of HZE radiation tracks”. En: *New J. Phys.* 11 (2009), pág. 063047.
- [3] B. Boudaïffa y col. “Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons.” En: *Science* 287 (2000), págs. 1658-1660.
- [4] B. Boudaïffa y col. “Cross sections for low-energy (10-50 eV) electron damage to DNA.” En: *Radiat Res.* 157 (2002), págs. 227-234.
- [5] M. A. Huels y col. “Single, Double, and Multiple Double Strand Breaks Induced in DNA by 3-100 eV Electrons”. En: *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003), págs. 4467-4477.
- [6] L. Sanche. ““Beyond radical thinking””. En: *Nature* 461 (2009), págs. 358-359.
- [7] F. Blanco y col. “Modeling low energy electron and positron tracks in biologically relevant media.” En: *Eur Phys.J.D.* 67 (2013), págs. 199-217.
- [8] H. Nikjoo, D.T. O’Neill P.and Goodhead y M. Terrissol. “Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events”. En: *Int.J.Radiat.Biol.* 71 (1997), págs. 467-483.
- [9] H. Nikjoo y col. “Track structure in radiation biology:theory and applications.” En: *Int.J.Radiat.Biol.* 73 (1998), págs. 355-364.
- [10] G. Garcia y M. Fuss. *Radiation Damage in Molecular Systems*. Springer, 2012.

Capítulo 2

Daño biológico por radiación: dosis absorbida, LET y *track structure*.

El ADN nuclear (figura 2.1) es el blanco biológico más sensible a la radiación, cuyo daño conduce a manifestaciones como la detención del ciclo celular, aberraciones cromosómicas, mutaciones o muerte celular. Desde un punto de vista físico, la iniciación del daño a

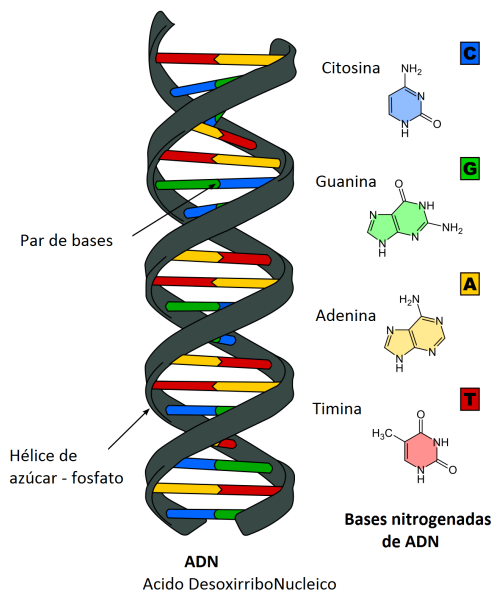


FIGURA 2.1: Macromolécula de ADN

los genes o células es el resultado de una distribución espacial de interacciones inelásticas en el ADN o en sus proximidades, y por lo tanto está determinado por la estocástica de las interacciones en volúmenes del orden del tamaño molecular (\sim nm). Para describir el

daño por radiación se puede hablar de tres etapas: física, físico-química y biológica. Se conoce como etapa física aquella que transcurre durante las interacciones de las partículas primarias y el frenado de las secundarias a través de nuevas interacciones con las moléculas del medio ($< 10^{-15}$ s). Inmediatamente después, las especies se relajan en la llamada etapa físico-química, que transcurre entre 10^{-15} y 10^{-12} s. Durante este periodo de tiempo, los electrones secundarios son termalizados e hidratados, mientras que las moléculas ionizadas o excitadas sufren transformaciones que dan lugar a la formación de nuevos productos moleculares y radicales libres, como son OH, H, H_2 , H^+ , OH^- , etc. Para conformar un mapa 3D dinámico de esta etapa química, no solo habría que tener en cuenta la generación de estas especies, sino también conocer su cinética, que transcurre entre 10^{-12} y 10^{-6} s. Desde este momento, la efectividad de los diferentes mecanismos biológicos de reparación determinarán el daño real inducido sobre la molécula.

El daño al ADN por radiación ha sido estudiado profusamente en las últimas décadas [11, 12] y es conocido que fotones, electrones e iones más pesados generan divisiones azúcar-fosfato (strand breaks, SB) en la doble hélice del ADN. Las lesiones se clasifican como roturas simples de la cadena (SSB), roturas dobles (DSB) si se producen dos lesiones simples en las cadenas opuestas en una distancia inferior a 10-20 pares de bases y daño a la base (BD). Además, cuando hay más de dos lesiones en 1-2 vueltas de hélice de la cadena de ADN, tanto de tipo DSB como no-DSB [13, 14, 15], se habla de daños agrupados (*clustered damage*). El hecho de que las lesiones de tipo DSB tengan una relación lineal con la dosis absorbida (D) [16, 17] ha propiciado que hayan sido identificadas históricamente como iniciadoras de daño celular [18, 19]. Sin embargo, no se ha demostrado una correlación del número de estas lesiones con un *outcome* biológico [20] y la razón parece estar en la alta capacidad de reparación de las células sobre este daño. Por este motivo, esta relación entre tipo de lesiones y daño tiende a establecerse actualmente en función de la complejidad [21, 22, 23], entendida como concentración de daño, tanto DSB como no-DSB [15, 20, 24].

La transferencia lineal de energía (LET, $\text{keV}/\mu\text{m}$) [25] determina la capacidad que tiene una radiación para transmitir energía a los electrones del medio por unidad de longitud y en general, el impacto biológico aumenta con el LET de la radiación. Aunque han sido numerosos los intentos de establecer una relación entre LET y su efectividad radiobiológica (RBE, por sus siglas en inglés: Relative Biological Effectiveness [26]), los resultados han sido inconsistentes, ya que las relaciones dependen del medio o del objetivo biológico evaluado. La capacidad de la LET para predecir daño biológico es limitada ya que no suministra información precisa del depósito de energía en volúmenes reducidos, como pueden ser las células o las moléculas. Aunque ha tenido un uso extendido en el campo de la física médica a través de los factores de calidad que convierten la dosis

absorbida en dosis equivalente [27], su uso fuera del ámbito de la protección radiológica no parece adecuado.

Las radiaciones de bajo LET (<1 keV/ μ m) inducen fundamentalmente DSB aisladas que se reparten de manera más o menos homogénea, mientras que en el caso de LET alto, el daño es más complejo y queda más restringido a la trayectoria de la partícula [28]. La principal diferencia en la producción de lesiones iniciales entre radiaciones de diferente LET no es tanto el número absoluto sino su distribución a escala nanométrica. De hecho, el número de lesiones por Gy y por Gbp (10^9 pares de bases \sim célula) es aproximadamente el mismo independientemente del LET [29, 30], ya que aunque la efectividad en la producción absoluta de lesiones sea mayor para una partícula con alto LET [31], su fluencia es menor para depositar la misma dosis.

Parece razonable, por lo tanto, plantearse si la dosis absorbida y la LET son magnitudes sobre las que deba desarrollarse un modelo de daño por radiación. Evidentemente, el daño esta relacionado con D, del mismo modo que la LET tiene relación con la eficiencia biológica, pero que exista relación o fijen una tendencia no quiere decir que sean las magnitudes más apropiadas. Desde un punto de vista fundamental, al ser magnitudes macroscópicas no pueden determinar los aspectos físicos a escala del ADN.

Pero yendo incluso más allá, uno puede preguntarse si es la energía transferida o son las propias colisiones las causantes del daño biológico. Es decir, ¿tienen importancia las interacciones poco energéticas? ¿contribuyen más al daño de lo que representa su aportación a la dosis absorbida?.

La importancia de los electrones de energías bajas, en términos de daño biológico e independientemente del tipo de radiación primaria, ha sido puesta de manifiesto tanto en estudios experimentales [3, 4, 5] como en simulaciones Montecarlo (MC) [8, 9, 32, 33]. Las herramientas MC capaces de hacer un estudio a nivel molecular se conocen con el nombre de *Monte-Carlo Track Structure* (MCTS) [34] (ver capítulo 3). Históricamente han servido de herramientas para tratar de establecer una conexión entre el transporte de radiación y sus efectos biológicos a través de alguna variable obtenida del patrón de trayectorias e interacciones de la radiación (*track structure*). En la figura 2.2, tomada del trabajo de Nikitaki et al. [33], se muestran los resultados de un estudio de este tipo. Incluye, para diferentes energías de electrones (50 eV-10 keV) en agua líquida, la frecuencia de los agrupamientos de ionizaciones y excitaciones electrónicas por unidad de energía depositada, en una distancia máxima de 10 nm. Se puede observar que los electrones con energía superior a 1 keV pueden inducir agrupaciones mayores que los de menor energía, pero la probabilidad de que eso ocurra decrece rápidamente con el tamaño del agrupamiento. Incluso se puede observar que la probabilidad de producir agrupamientos de 2 o más eventos son similares en energías altas y bajas.

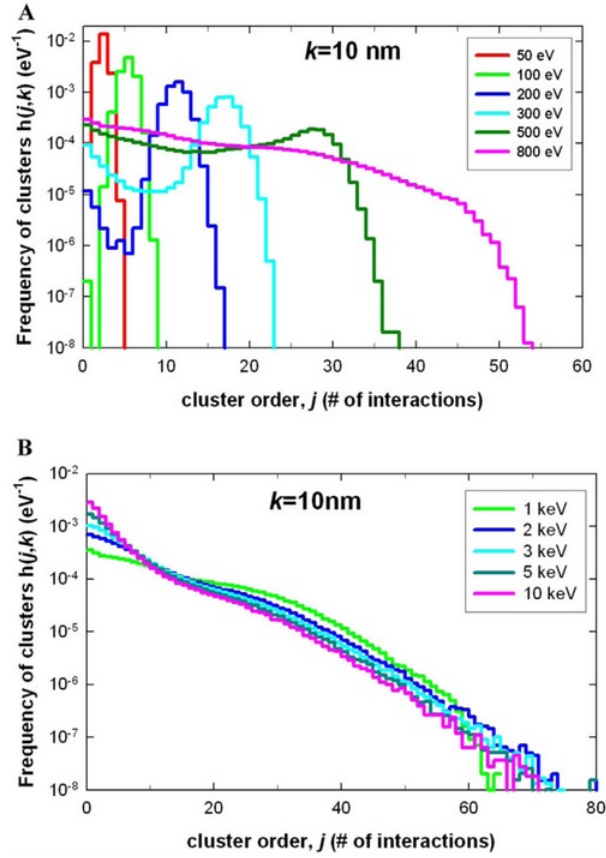


FIGURA 2.2: Frecuencia de agrupamientos de ionizaciones y excitaciones para diferentes energías incidentes de electrones. j es el número de eventos creados en una distancia $k=10 \text{ nm}$. Imagen tomada de [33]

Este enfoque, normalmente basado exclusivamente en distribuciones de frecuencia de ionizaciones, ha sido muy repetido, ya que estos patrones de ionización se correlacionan razonablemente bien con las medidas de DSB [35]. A su vez, estas DSB se consideraban representativas del daño celular al ser proporcionales a la dosis absorbida. Sin embargo, como se ha comentado anteriormente, en la actualidad el daño biológico se relaciona más con el grado de complejidad de lesiones locales a escala molecular debido a la dificultad de su reparación [36].

El papel de los MCTS en la simulación del transporte de la radiación, y en especial de los electrones de baja energía, es por tanto, fundamental. Las técnicas experimentales para daño en ADN no son capaces por el momento de aportar información a esta escala. De hecho, *pulse-field-gel-electrophoresis*, que es la técnica más habitual de estimación de daño en ADN, tiene una resolución de $\sim 10^6$ pares de bases.

De acuerdo a lo expuesto, una completa simulación enfocada a la estimación de daño biológico debería incluir no solo el debido a las interacciones directas, sino también por las especies reactivas secundarias, como radicales libres del agua o electrones hidratados, creados a distancias cercanas y posteriormente difundidos [37, 38, 39]. Finalmente,

la última etapa en la estimación de daño al ADN incluiría un modelo biológico de reparación [22, 23, 40]. La incertidumbre puede considerarse creciente a medida que se incluyen etapas y, en concreto, en la etapa física, que es de la que se ocupa esta tesis, el grado de certidumbre de estas simulaciones depende en gran medida de la fiabilidad de las secciones eficaces [41], especialmente para energías menores de 100 eV, aspecto que es abordado en el capítulo 3. Es evidente por tanto, que cualquier avance hacia las siguientes etapas estará sesgado por la "calidad" del cálculo físico.

Actualmente, los cálculos radioterápicos están basados en la dosis absorbida. Su definición macroscópica es incompatible con un mapa de depósito de energía a escala molecular. Sin embargo, esta propiedad permite que pueda medirse con precisión en situaciones de referencia (bajo gradiente de dosis y equilibrio electrónico) y calcularse en los sistemas de planificación (SP) con una incertidumbre de unos pocos % en la mayoría de los casos. Las dificultades de medida o cálculo de esta magnitud, no son objeto de estudio de este trabajo.

Los niveles de dosis, tanto en el tumor como en los órganos sanos, se fijan de acuerdo a valores de probabilidad de control tumoral y de complicaciones en los tejidos sanos. Estos datos están obtenidos de una mezcla de valores experimentales in vitro, experiencia clínica y modelos radiobiológicos (linear-cuadrático [42, 43, 44], TCT/NTCP [45]). Estos modelos asumen de manera más o menos directa que el daño inicial es proporcional a la dosis absorbida. Los niveles de dosis asumibles y los esquemas de fraccionamiento se van modificando de acuerdo a la experiencia obtenida.

Pese a la forzosa desconexión entre la dosis absorbida y la escala molecular, el modelo puede considerarse exitoso en términos generales, ya que se retroalimenta con datos clínicos. Sin embargo, estos datos son limitados, como es el caso de niveles bajos de dosis absorbida. Una posible falta de linealidad del daño biológico inducido con la dosis absorbida tendría efectos potenciales más importantes en estas zonas de baja irradiación; ¿cuál es el papel de las interacciones poco energéticas pero eficientes en términos de disociaciones moleculares en estas zonas?

De lo expuesto hasta aquí podemos concluir que:

- 1) la molécula de ADN es el blanco más radiosensible del tejido biológico y en esta escala, los cálculos MCTS son la herramienta de cálculo más potente. Además, los experimentos no alcanzan esta resolución.
- 2) un cálculo preciso de la etapa física es condición necesaria para poder simular otras posteriores. La interacción de electrones en medios condensados para energías menores de 100 eV son objeto de investigación.
- 3) la dosis absorbida es la magnitud de cálculo estándar en los tratamientos de radioterapia (RT), aun cuando pierde su sentido a escala molecular.

4) qué eventos deben tenerse en cuenta en los cálculos para la estimación de daño o el papel de la dosis absorbida como magnitud representativa de daño, especialmente en rango de las dosis bajas (< 0.1 cGy) son cuestiones que permanecen abiertas.

Referencias

- [3] B. Boudaiffa y col. "Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons." En: *Science* 287 (2000), págs. 1658-1660.
- [4] B. Boudaiffa y col. "Cross sections for low-energy (10-50 eV) electron damage to DNA." En: *Radiat Res.* 157 (2002), págs. 227-234.
- [5] M. A. Huels y col. "Single, Double, and Multiple Double Strand Breaks Induced in DNA by 3-100 eV Electrons". En: *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003), págs. 4467-4477.
- [8] H. Nikjoo, D.T. O'Neill P.and Goodhead y M. Terrissol. "Computational modelling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events". En: *Int.J.Radiat.Biol.* 71 (1997), págs. 467-483.
- [9] H. Nikjoo y col. "Track structure in radiation biology:theory and applications." En: *Int.J.Radiat.Biol.* 73 (1998), págs. 355-364.
- [11] J. P. Banáth y col. "Radiation-Induced DNA Base Damage Detected in Individual Aerobic and Hypoxic Cells with Endonuclease III and Formamidopyrimidine-Glycosylase". En: *Radiation Research* 151 (1999), págs. 550-558.
- [12] B.P. Chen y col. "Cell cycle dependence of DNA-dependent protein kinase phosphorylation in response to DNA double strand breaks". En: *J. Biol. Chem.* 280 (2005), págs. 14709-14715.
- [13] K. M. Prise, C. H. Pullar y B. D. Michael. "A study of endonuclease III-sensitive sites in irradiated DNA: detection of α -particle-induced oxidative damage". En: *Carcinogenesis* 20 (1999), págs. 905-909.
- [14] Sutherland B.M. y col. "Clustered DNA damages induced in isolated DNA and in human cells by low doses of ionizing radiation". En: *PNAS* 97 (2000), págs. 103-108.
- [15] Z. Nikitaki, I. Michalopoulos y A.G. Georgakilas. "Molecular inhibitors of DNA repair: searching for the ultimate tumor killing weapon". En: *Future Medicinal Chemistry.* 7 (2015), págs. 1-16.
- [16] D. J. Brenner. "Point: The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining iso-effective doses at large doses per fraction." En: *Semin. Radiat. Oncol.* 18 (2008), págs. 234-239.
- [17] R. Watanabe, S. Rahmanian y H. Nikjoo. "Spectrum of base damage induced by electrons and ions:a MonteCarlo track structure simulation calculation". En: *Rad. Res.* 183 (2014), págs. 1-16.
- [18] M. Frankenberg-Schwager y D. Frankenberg. "DNA double-strand breaks: their repair and relationship to cell killing in yeast." En: *Int J Radiat Biol* 58 (1990), págs. 569-575.

- [19] L. H. Thompson. "Recognition, signaling, and repair of DNA double strand breaks produced by ionizing radiation in mammalian cells: the molecular choreography". En: *Mutat. Res.* 751 (2012), págs. 158-246.
- [20] Y. Lorat y col. "Nanoscale analysis of clustered DNA damage after high-LET irradiation by quantitative electron microscopy-the heavy burden to repair". En: *DNA Repair* 28 (2015), págs. 93-106.
- [21] J. F. Ward. "DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability." En: *Prog Nucleic Acid Res* 35 (1988), págs. 95-125.
- [22] R. Taleei y col. "The nonhomologous end joining (NHEJ) mathematical model for the repair of double-strand breaks: II. Application to damage induced by ultrasoft X rays and low-energy electrons." En: *Radiat. Res.* 179 (2013), págs. 540-548.
- [23] R. Taleei y H. Nikjoo. "Biochemical DSB-repair model for mammalian cells in G1 and early S phases of the cell cycle." En: *Mutat. Res.* 756 (2013), págs. 206-212.
- [24] I.S. Pateras y col. "The DNA damage response and immune signaling alliance: Is it good or bad? Nature decides when and where". En: *Pharmacology Therapeutics* 154 (2015), págs. 36-56.
- [25] International Commission on Radiation Units y Measurements. *Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation*. 2011.
- [26] *ICRP Publication 92. Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (wR)*. 2003.
- [27] *ICRP Publication 60. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. 1991.
- [28] B. Mukherjee y col. "Modulation of the DNA-damage response to HZE particles by shielding". En: *DNA Repair* 7 (2008), págs. 1717-1730.
- [29] V. A. Semenenko y R. D. Stewart. "Fast Monte Carlo simulation of DNA damage formed by electrons and light ions". En: *Phys. Med. Biol.* 51 (2006), págs. 1693-1706.
- [30] I. Plante, A. L. Ponomarev y F. A. Cucinotta. "Calculation of the energy deposition in nanovolumes by protons and HZE particles:geometric patterns of initial distributions of DNA repair foci." En: *Phys. Med. Biol.* 58 (2013), págs. 6393-6405.
- [31] R. Watanabe, S. Rahmanian y H. Nikjoo. "Spectrum of radiation-induced clustered non-DSB damage – a MonteCarlo track structure modeling and calculations." En: *Rad. Res.* 183 (2015), págs. 525-540.
- [32] H. Nikjoo y D.T. Goodhead. "Track structure analysis illustrating the prominent role of low-energy electrons in radiobiological effects of low-LET radiations." En: *Phys. Med. Biol.* 36 (1991), págs. 229-238.

- [33] Z. Nikitaki y col. “Non-DSB clustered DNA lesions. Does theory colocalize with the experiment?” En: *Radiation Physics and Chemistry* 128 (2016), págs. 26-35.
- [34] H. Nikjoo y col. “Radiation track, DNA damage and response—a review”. En: *Rep. Prog. Phys.* 79 (2016), págs. 116601-116656.
- [35] W. Brenner. “Constraints on energy deposition and target size of multiply damaged sites associated with DNA double-strand breaks.” En: *Int. J. Radiat. Biol.* 6 (1992), págs. 737-748.
- [36] A.G. Georgakilas, P. O’Neill y R. D. Stewart. “Induction and repair of clustered DNA Lesions:What do we know so far?” En: *Rad. Res.* 180 (2013), págs. 100-109.
- [37] S. Uheara y H. Nikjoo. “Monte Carlo Simulation of Water Radiolysis for Low-energy Charged Particles”. En: *Journal Of Radiation Research* 47 (2006), págs. 69-81.
- [38] N. Watanabe y K. Saito. “Monte Carlo simulation of water radiolysis in oxygenated condition for monoenergetic electrons from 100 eV to 1 MeV”. En: *Radiat. Phys. Chem.* 62 (2001), págs. 217-228.
- [39] F. Ballarini y col. “Stochastic aspects and uncertainties in the prechemical and chemical stages of electron tracks in liquid water: a quantitative analysis based on Monte Carlo simulations”. En: *Radiat. Environ. Biophys.* 39 (2000), págs. 179-188.
- [40] R. Taleei, P. M. Girard y H. Nikjoo. “DSB repair model for mammalian cells in early S and G1 phases of the cell cycle: application to damage induced by ionizing radiation of different qualit”. En: *Mutat. Res.* 779 (2015), págs. 5-14.
- [41] D. Emfietzoglou y H. Nikjoo. “The effect of model approximations on single-collision distributions of low-energy electrons in liquid water.” En: *Rad. Res.* 163 (2005), págs. 98-111.
- [42] J. F. Fowler. “The linear-quadratic formula and progress in fractionated radioterherapy”. En: *Br. J. Radiol.* 62 (1989), págs. 679-694.
- [43] H.D. Thames. *Fractionation in Radiotherapy*. London: New York: Taylor Francis, 1987.
- [44] R. G. Dale. “The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy.” En: *Br. J. Radiol.* 58 (1985), págs. 515-528.
- [45] M. Baumann y C. Petersen. “TCP and NTCP: a basic introduction.” En: *Rays.* 30 (2005), págs. 99-104.

Capítulo 3

Interacciones de electrones y transporte de radiación

Como ya ha sido mencionado, los programas o códigos Montecarlo (MC) son herramientas que simulan el transporte de la radiación. Dependiendo de la resolución espacial deseada en el modelo de transporte, se necesitarán más o menos detalles de la física de las interacciones. Las rutinas MC conocidas como de *historia condensada* calculan la pérdida media de energía de la radiación primaria en una longitud determinada, promediando sobre múltiples interacciones. No tienen en cuenta los electrones secundarios creados, exceptuando en algunos casos, los *rayos- δ* generados en colisiones fuertes. El límite en la energía de corte (*energy cut-off*) suele situarse en ~ 1 keV, que corresponde a ~ 0.1 mm en agua líquida, unos 4 órdenes de magnitud por encima de lo necesario para realizar una simulación a nivel molecular. Además, en medios compuestos, el poder de frenado es modificado de acuerdo a la composición atómica y escalado en función de la densidad del medio. PENELOPE [46], EGS5 [47], GEANT4 [48] y MNCP [49] son algunos MC de este tipo.

Por otro lado, los códigos MC de evento por evento, también conocidos como de tipo MCTS (Monte-Carlo Track Structure) tienen una resolución espacial en el modelo de transporte de \sim nm, lo que sitúa el límite energético en agua líquida en ≤ 10 eV. Registran en cada colisión, el tipo de interacción, su localización y la energía transferida al medio, además de incluir en el transporte los electrones secundarios generados. A partir de las secciones eficaces diferenciales en energía y momento/ángulo, generan distribuciones normalizadas de probabilidad que son muestreadas. Estos cálculos pueden usarse como punto de partida para estimaciones de daño por radiación en un medio biológico. PARTAC [50], NOREC [51, 52] y KURBUC [53, 54] son MCTS habituales en la literatura de este campo.

LEPTS (Low Energy particle Track Simulation) es un código MCTS de realización propia con el que se han llevado a cabo los cálculos del capítulo 5. Presenta características propias diferentes a la mayoría de los MCTS, y entre estas destacan: i) las secciones eficaces calculadas que utiliza no están obtenidas en el marco de la primera aproximación de Born, ii) además de ionizaciones y excitaciones electrónicas, se incluyen excitaciones vibracionales, rotacionales, de tipo electron-attachment y disociaciones neutras, y iii) el límite en el que se thermaliza el electrón se sitúa \sim meV.

IAM-SCAR +I (desarrollado en la sección 3.2.2) es el modelo de cálculo teórico para secciones eficaces diferenciales e integrales elásticas así como integrales inelásticas incluidas en LEPTS.

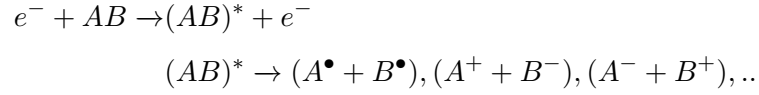
Los diferentes tipos de interacción electrón-molécula así como su relación con las diferentes vías de disociación molecular se detallan brevemente en el primer apartado. En una segunda sección se describen métodos de cálculo de las secciones eficaces de colisión, entre ellos IAMS-SCAR+I, diferenciados por rangos de energías. En la tercera se describe el código LEPTS. En un cuarto apartado, se describe brevemente el modelo de la función de respuesta dieléctrica (FD) en el que se basan los cálculos inelásticos de códigos como PARTAC, NOREC y KURBUC. Por último, se realiza una comparación cuantitativa en agua líquida:

- a) del recorrido libre medio inelástico a partir de los cálculos de IAM-SCAR+I y del obtenido con diferentes aproximaciones basadas en la FD
- b) de la sección eficaz integral elástica calculada con IAM-SCAR+I y con otros modelos.

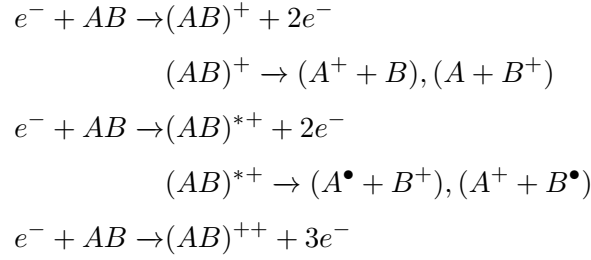
3.1. Interacciones de electrones con moléculas

Independientemente del tipo de partícula primaria, los electrones juegan un papel fundamental en el depósito final de energía en el medio, así como en el daño radiobiológico inducido. Sufren interacciones elásticas, que definen su trayectoria, e inelásticas que eventualmente dan lugar a disociaciones moleculares. De un modo general, se puede hablar de colisiones elásticas cuando hay una deflexión en la trayectoria del electrón incidente sin transferencia de energía, exceptuando la necesaria para la conservación de la energía cinética, y de colisiones inelásticas cuando, además de un cambio en la trayectoria, se produce también una modificación en la energía interna de la molécula. Estas colisiones abren numerosos canales físicos que pueden finalizar en procesos disociativos, que se relacionan con daño molecular inducido por radiación. A continuación se muestran las disociaciones más habituales para una molécula (diatómica en este caso, AB), atendiendo al origen físico de la interacción:

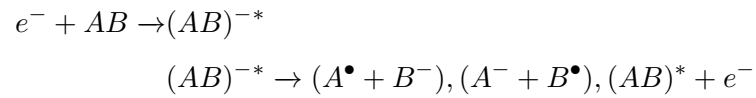
- Excitaciones: vibracionales, rotacionales y electrónicas



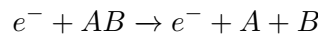
- Ionizaciones



- Eventos resonantes disociativos, también conocidos como de electron-attachement, que corresponden a una disociación iónica negativa o a un estado excitado electrónica y/o vibracionalmente que puede dar lugar a una disociación neutra o a un par anión-catión.



- Disociaciones neutras



Como ya se ha destacado en el capítulo anterior, la importancia de los electrones de baja energía en el daño biológico por radiación es un aspecto ampliamente aceptado [3, 4, 55] y se debe fundamentalmente a dos características:

- 1) el número de roturas dobles en la cadena de ADN por electrón incidente para energías menores de 20 eV puede ser del orden de las que se producen a 100 eV [5].
- 2) los electrones de estas energías bajas tienen un recorrido en ADN o agua < 10 nm, por lo que se produce, adicionalmente, una gran concentración de roturas.

En las teorías de colisiones de partículas cargadas con la materia suele diferenciarse, atendiendo a la velocidad del proyectil en relación a la de los electrones del medio, entre colisiones rápidas (*fast collisions*) y colisiones lentas (*slow collisions*). Desde este punto

de vista, las primeras pueden entenderse como una perturbación de las propiedades del átomo o molécula, como subyace en el enfoque conocido como *primera aproximación de Born* (FBA, por sus siglas en inglés: First Born Approximation). En este caso, la distribución de carga eléctrica puede asumirse como estática, ya que el tiempo de interacción es pequeño y las funciones de onda de la partícula incidente y la partícula dispersada vienen representadas por ondas planas (partículas libres). Por el contrario, cuando la velocidad de los electrones de la molécula no puede despreciarse, el sistema debe entenderse más como una combinación de proyectil y blanco. Para seguir el enfoque de LEPTS, las interacciones que no pueden tratarse de acuerdo a la FBA son divididas dos rangos, energías intermedias (10 eV-10 keV) y energías bajas (0-15 eV).

3.2. Cálculo de secciones eficaces

3.2.1. Colisiones a energías altas (> 10 keV)

En la teoría no relativista de Bethe para colisiones electrón-átomo, para un electrón (m, \vec{r}) que sufre un cambio de momento ($\hbar\vec{k} \rightarrow \hbar\vec{k}'$) y un átomo (Z, \vec{r}_j) que pasa a un estado excitado ($u_0 \rightarrow u_n$) a través de la colisión, la sección eficaz diferencial de la interacción es

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{m^2 k'}{k(2\pi)^2 \hbar^4} |T_{0n}|^2 \quad (3.1)$$

donde T_{0n} es la amplitud de probabilidad de la transición $0 \rightarrow n$ que se define como

$$T_{0n} = \langle \Psi_{n\vec{k}_n} | V | \Psi_{0\vec{k}_0} \rangle = \int e^{i\vec{q}\vec{r}} u_n^* \left[\sum_{j=1}^Z \frac{e^2}{|\vec{r} - \vec{r}_j|} \right] u_0 d\vec{r} \quad (3.2)$$

donde se ha introducido un potencial de Coulomb $V(r) = \sum_{j=1}^Z \frac{e^2}{|\vec{r} - \vec{r}_j|}$ entre el electrón incidente y los j electrones atómicos, así como la aproximación de que la función de onda del proyectil está descrita por una onda plana, tanto antes como después de la interacción (FBA), siendo $\vec{q} = \vec{k} - \vec{k}'$ el momento transferido en la colisión.

Si tenemos en cuenta que $\int \frac{e^{i\vec{q}\vec{r}}}{|\vec{r} - \vec{r}_j|} d\vec{r} = \frac{4\pi}{q^2} e^{i\vec{q}\vec{r}_j}$ y se combinan las ecuaciones (3.4) y (3.5), se obtiene la sección eficaz diferencial (DCS) en primera aproximación de Born

$$\frac{d\sigma}{d(q^2)} = 4\pi \left(\frac{e^2}{\hbar^2} \right) \frac{1}{k^2 q^4} |F(q)|^2 \quad (3.3)$$

donde $F(q) = \langle n | \sum_{j=1}^Z e^{i\vec{q}\vec{r}_j} | 0 \rangle$ se conoce como *factor de forma inelástico*.

De esta teoría para energías altas se puede concluir:

1. El elemento de matriz de la teoría de colisiones inelásticas de Bethe, en primera aproximación de Born, solo depende del momento transferido. En esta aproximación, el GOS (Generalized Oscillator Strength) [56], que define la probabilidad de dispersión inelástica de fotones en gases o líquidos, caracteriza además la probabilidad de las transiciones moleculares en interacciones de electrones. Cuando la colisión tiene carácter dipolar (el momento transferido se aproxima a 0), el GOS coincide con la fuerza de oscilador óptico OOS (Optical Oscillator Strength). Los electrones secundarios generados en este tipo de interacciones, también conocidas como distantes o *soft*, presentan una distribución cuasi-isótropa en su emisión [57].
2. La primera aproximación de Born es válida en las condiciones en las que la velocidad del electrón incidente es muy superior a la de los electrones orbitales. En agua líquida, este límite se establece para electrones con $E > 10$ keV [58], por lo que no es una aproximación adecuada para cálculos enfocados a la estimación de daño biológico a nivel molecular.

En lo que se refiere a las colisiones elásticas, el potencial, que se puede asumir central, se obtiene de integrar la densidad de carga electrónica en la molécula [59, 60]. Además, en esta condición de electrón incidente rápido, la longitud de onda de De Broglie, λ_e , es mucho menor que las distancias típicas entre los átomos de la molécula, por lo que puede asumirse que la interacción se produce con un único átomo a la vez.

3.2.2. Colisiones a energías intermedias. Modelo IAM-SCAR+I.

En el rango de energías 10 eV - 10 keV, que llamaremos energías intermedias, las secciones eficaces diferenciales (DCS) e integrales (ICS) elásticas y las ICS inelásticas utilizadas en LEPTS se obtienen con el modelo llamado IAM-SCAR+I.

Este modelo teórico para las interacciones moleculares se desarrolla a partir de la aproximación de átomos independientes (IAM) [61], en la que las secciones eficaces moleculares se calculan asumiendo que los átomos son centros dispersores aislados.

En el modelo IAM, la amplitud de dispersión molecular puede escribirse como [61]

$$F(\theta) = \sum_i f_i(\theta) e^{i\vec{q}\vec{r}_i} \quad (3.4)$$

donde \vec{q} es el momento transferido en la colisión, \vec{r}_i son las posiciones atómicas y $f_i(\theta)$ son las amplitudes atómicas de dispersión.

Para el cálculo de $f(\theta)$, los átomos se describen a través de un potencial óptico, $V_{opt} = V(r) + iV_{abs}(r)$, donde la parte real se relaciona con las interacciones elásticas y la parte

imaginaria con los canales inelásticos abiertos en la interacción. A su vez, la parte real es suma de:

1. un término estático obtenido del formalismo de Hartree-Fock para el cálculo de la distribución de carga atómica [62]
2. un término de intercambio entre el electrón incidente y los del átomo [63]
3. un término de polarización para las interacciones a larga distancia que depende de la polarizabilidad dipolar del átomo [64, 65]

La parte imaginaria se desarrolla siguiendo el procedimiento de Staszewska et al. [66], con correcciones propias [67, 68]. Además incorpora mejoras adicionales como la inclusión de efectos de apantallamiento, correcciones por velocidad local y aspectos relacionados con la indistinguibilidad de los electrones [69].

Al aplicar el teorema óptico a la ecuación (3.7) se obtiene que las secciones eficaces moleculares son suma de las secciones eficaces atómicas:

$$\sigma_{mol}^{tot} = \frac{4\pi}{k} \text{Im } F(\theta = 0) = \frac{4\pi}{k} \sum_i f_i(\theta) = \sum_i \sigma_i^{tot} \quad (3.5)$$

donde k es el vector de onda del electrón incidente. Esta aproximación, conocida como *Additivity Rule* (AR), tiene como principal limitación la falta de información sobre la estructura molecular. En concreto ignora dos contribuciones:

1. las dispersiones múltiples en los átomos de la molécula
2. los efectos de interferencia entre los átomos

La aproximación IAM-AR puede asumirse como válida para distancias interatómicas muy superiores a la longitud de onda asociada al proyectil. Aunque suele situarse en 100 eV el límite de su aplicabilidad, puede no ser adecuada incluso para energías superiores debido al efecto de las dispersiones múltiples [70].

Para tener en cuenta el efecto de las dispersiones múltiples, al menos parcialmente, se desarrolló el modelo *Screening Corrected Additivity Rule* (SCAR) [69, 71, 72]. De acuerdo con este procedimiento, las correcciones a las secciones eficaces moleculares se introducen a través de unos coeficientes s_i que tienen en cuenta el solapamiento geométrico de los átomos en la molécula vista desde el proyectil

$$\sigma = \sum_i \sigma_i - \sum_{i < j} \sigma_{ij} = \sum_i s_i \sigma_i \quad (3.6)$$

Los valores de s_i se sitúan entre 0 y 1, y σ_{ij} representa el solapamiento promedio entre cada pareja de átomos, $\sigma_{ij} = \sigma_i \sigma_j / \alpha_{ij}$, con $\alpha_{ij} = \max(4\pi r_{ij}^2, \sigma_i, \sigma_j)$ [71]. En este caso, los coeficientes de solapamiento se escriben como

$$s_i = 1 - \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{\sigma_{ij}}{\alpha_{ij}} \quad (3.7)$$

y $1-s_i$ puede interpretarse como la fracción de cada átomo que está geoméricamente oculta por sus vecinos. El cálculo para moléculas poliatómicas debe tener en cuenta el solapamiento simultáneo entre átomos, extendiéndose la ecuación (3.10) de la siguiente manera

$$s_i = 1 - \frac{\varepsilon_i^{(2)}}{2!} + \frac{\varepsilon_i^{(3)}}{3!} - \dots \pm \frac{\varepsilon_i^{(N)}}{N!} \quad (3.8)$$

con

$$\varepsilon_i^{(k)} = \frac{N-k+1}{N-1} \sum_{i \neq j} \frac{\sigma_j \varepsilon_j^{(k-1)}}{\alpha_{ij}} \quad (k = 2, \dots, N) \quad (3.9)$$

donde N es el número de átomos en la molécula y j recorre los N átomos excepto i .

El modelo IAM-SCAR, en el que los coeficientes de apantallamiento solo dependen de la posición y sección eficaz de cada átomo, puede aplicarse tanto a secciones eficaces diferenciales como a integrales, extendiendo la validez del modelo previo hasta energías incidentes de 20-30 eV [72, 73].

Recientemente, el modelo IAM-SCAR ha incorporado en el cálculo de las secciones eficaces elásticas la contribución de las interferencias (I) entre los átomos de las moléculas (IAM-SCAR +I) [70, 74].

Las DCS elásticas moleculares, promediando la orientación del blanco, pueden escribirse como

$$\begin{aligned} \frac{d\sigma_{mol}^{elast}}{d\Omega} &= \sum_{i,j} \frac{\sin(qr_{ij})}{qr_{ij}} [f_i(\theta) f_j^*(\theta)] = \sum_i |f_i(\theta)|^2 + \sum_{i \neq j} f_i(\theta) f_j^*(\theta) \frac{\sin(qr_{ij})}{qr_{ij}} = \\ &\sum_i \frac{d\sigma_i^{elast}}{d\Omega} + \frac{d\sigma_{interferencia}^{elast}}{d\Omega} \end{aligned} \quad (3.10)$$

donde el segundo término incluye la contribución de las interferencias atómicas (I) y $q = |\vec{q}| = 2k \sin(\frac{\theta}{2})$ es el momento transferido.

Del mismo modo, la sección eficaz total molecular debe también modificarse añadiendo el término de interferencia

$$\sigma_{mol}^{tot} = \sum_i s_i \sigma_i + \sigma_{interferencia} \quad (3.11)$$

Este modelo puede aplicarse indistintamente a las secciones integrales y diferenciales elásticas, a través de la participación de un término de interferencia dado por

$$\sigma_{interferencia} = \int \left(\sum_{i \neq j} \nu_{ij} s_i s_j f_i(\theta) f_j^*(\theta) \frac{\sin(qr_{ij})}{qr_{ij}} \right) d\Omega \quad (3.12)$$

donde $\nu_{ij} = r_{ij}^2 / (r_{ij}^2 + \rho_{ij}^2)$ modula el efecto de interferencia, r_{ij} es la distancia entre átomos y $\rho_{ij} = \max(\sqrt{\sigma_i/\pi}, \sqrt{\sigma_j/\pi}, 1/k)$. $\sqrt{\sigma/\pi}$ puede interpretarse como el radio de un círculo cuya área es la sección eficaz, por lo que $r_{ij} = \max(\sqrt{\sigma_i/\pi}, \sqrt{\sigma_j/\pi})$ representa la situación geométrica en la que el centro del disco menor se sitúa en el extremo del otro disco. De acuerdo con esto, si $r_{ij} \gg \rho_{ij}$ entonces $\nu_{ij} = 1$, desvaneciéndose, como es de esperar, el efecto para distancias interatómicas muy superiores a la longitud de onda del proyectil.

El impacto del término de interferencia en las secciones eficaces diferenciales elásticas puede ser importante en el rango de los ángulos pequeños en algunas moléculas. Por otro lado, este efecto no debe despreciarse a ninguna energía para las secciones eficaces integrales elásticas.

Aunque dependiente del tipo de molécula, podemos establecer que para energías superiores a 30 eV, IAM-SCAR+I, tanto para DCS como ICS elásticas, presenta una incertidumbre general alrededor del 10 %.

El método de cálculo hasta aquí descrito no incluye las excitaciones vibro-rotacionales. En el caso de moléculas polares, las secciones eficaces rotacionales no pueden despreciarse y se calculan de acuerdo al método sugerido por Jain [75], que básicamente supone la interacción de una partícula cargada con un dipolo eléctrico libre en el marco de FBA. Esta aproximación es válida para proyectiles con energías superiores a unas pocas decenas de eV, ya que la energía involucrada en la transición es de \sim meV. Las DCS e ICS rotacionales se incorporan al cálculo IAM-SCAR+I simplemente añadiendo los resultados como un canal independiente y se calculan ponderando la población para el J-ésimo nivel cuántico rotacional a una temperatura de 300 K y estimando la energía de excitación promedio a partir de las constantes rotacionales correspondientes. Se considera una transición única a partir de este estado promediado J con $\Delta J = 1$ y las secciones eficaces resultantes están dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{d\langle\sigma_J\rangle}{d\Omega} &= \frac{2\mu^2}{3E} \frac{1}{(\Delta E_{rot}^{eff}(T)/2E)^2 + 2\sin^2\theta/2} \\ \langle\mu_J\rangle &\approx \frac{4\pi\mu^2}{3E} \ln \frac{4E}{|\Delta E_{rot}^{eff}(T)|} \end{aligned} \quad (3.13)$$

donde μ es el momento dipolar permanente de la molécula. Este método ha sido aplicado

al agua con buenos resultados [58]. Sin embargo, cuando el momento dipolar permanente es grande, los cálculos basados en FBA no son válidos para ángulos medios y grandes de dispersión. Para solventar esta limitación, al menos parcialmente, se incluye una corrección basada en el método sugerido por Dickinson [76], que introduce un término adicional de primer orden. En el cálculo, esta corrección es aplicada solo para ángulos inferiores a un valor crítico y $\mu > 0.75$ D (1 Debye (D) = 3.33564×10^{-30} culombio metro, es la unidad de momento dipolar eléctrico).

Los medios biológicos de interés se encuentran en fase condensada. En estas condiciones, las distribuciones de probabilidad de las transiciones discretas son ensanchadas, por lo que los picos característicos de los gases desaparecen. Además, el apantallamiento entre moléculas cercanas conduce a una reducción del umbral de ionización de 1-2 eV [77, 78]. Para simular este comportamiento en IAM-SCAR+I [7], el medio se asume como mezcla homogénea de moléculas con las propiedades geométricas determinadas por la densidad y la temperatura. Por encima de 100 eV, las secciones eficaces moleculares no solapan, pero a medida que la energía disminuye, la sección eficaz del medio condensado se reduce de acuerdo a consideraciones geométricas.

La sección eficaz corregida se escribe, de nuevo, en función de un parámetro de apantallamiento s

$$\sigma_{eff} = s\sigma \quad (3.14)$$

con $s \leq 1$. En la figura 3.1 se muestra una imagen simulada de los efectos de la disminución de la energía y por tanto, del aumento de la sección eficaz molecular. Para energías superiores a 100 eV (a) no existe solapamiento ($s = 1$). A medida que la energía disminuye (b), la sección eficaz se reduce de acuerdo al área de solapamiento $\sigma_{i,j}$. Finalmente, por debajo de aproximadamente 20 eV (c), la sección eficaz del medio se iguala con la sección eficaz dada por las características geométricas de la red de moléculas, $\sigma_{eff} = \sigma_c$

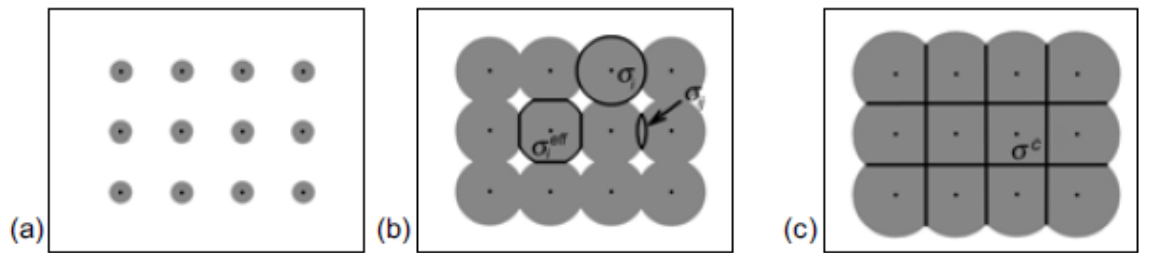


FIGURA 3.1: Efecto geométrico de agregación sobre las secciones eficaces a medida que disminuye la energía: a) por encima de ~ 100 eV, b) entre 20 y 100 eV y c) por debajo de 20 eV. Imagen tomada de [7].

Este comportamiento puede modelarse a través de un coeficiente de apantallamiento dado por

$$s = [1 + (\frac{\sigma_c}{\sigma})^p]^{1/p} \quad (3.15)$$

donde p es el parámetro que define la geometría de la red.

3.2.3. Colisiones a bajas energías

Por debajo de aproximadamente 15-20 eV, el tratamiento teórico de las colisiones requiere nuevos métodos de cálculo que tengan en cuenta la estructura molecular. La mayoría de estos métodos, conocidos como *ab-initio*, están basados en principios variacionales, y entre ellos están *R-matrix* o *Schwinger MultiChannel* (SMC).

Un electrón con energía inferior al umbral de ionización, que se sitúa en el rango 8-10 eV para las moléculas de interés biológico, sufre interacciones elásticas, excitaciones electrónicas, vibracionales y rotacionales o resonancias de tipo electron-attachment.

En la teoría R-matrix, aplicable a la interacción de electrones con moléculas [79, 80] entre otras posibilidades, el espacio se divide en una zona interna y otra externa. El límite se elige de tal manera que en la región externa, los diferentes elementos del sistema interaccionan solo a través de fuerzas de largo alcance, y los efectos de antisimetrización pueden ser despreciados. En la región interna, el sistema es tratado como confinado, por lo que sus autoestados forman una base discreta que puede ser calculada. La matriz hamiltoniana, una vez definida la función de onda multicéntrica del sistema en esta zona, puede ser calculada a través de técnicas de integración estándar, sobre un espacio finito en este caso. La matriz R contiene información completa del problema de las colisiones en la región interna, además de las condiciones de contorno entre regiones.

El método SMC [81, 82] es una estrategia variacional que usa $(N+1)$ funciones de cuadrado integrable para obtener la amplitud de dispersión de la colisión electrón-molécula. Su ecuación dinámica se deriva de una combinación de las ecuaciones de Schrödinger y Lippmann-Schwinger y la separación entre el espacio de canales abiertos y cerrados se obtiene a través de un operador que actúa únicamente sobre los electrones del blanco. La contribución a los canales abiertos se describe a través de una ecuación Lippmann-Schwinger proyectada, mientras que la parte de canales cerrados se hace a través de la ecuación Schrödinger.

La descripción de estos modelos queda fuera del ámbito de esta tesis, y han sido nombrados ya que LEPTS puede incluir datos que provienen de este tipo de métodos. En este rango de energías, las secciones de interacción, diferenciales e integrales, se pueden obtener mediante una combinación de este tipo de cálculos y métodos experimentales.

3.3. Otros modelos en MCTS

3.3.1. Función de respuesta dieléctrica

Las propiedades ópticas de los materiales están conectadas entre ellas y éstas, a su vez, con la constante compleja dieléctrica del medio, $\varepsilon(\omega) = \varepsilon_1(\omega) + i\varepsilon_2(\omega)$. Esta función, o más concretamente $\text{Im}\left\{\frac{-1}{\varepsilon(E,q)}\right\} = \frac{\varepsilon_2(E,q)}{\varepsilon_1^2(E,q) + \varepsilon_2^2(E,q)}$, conocida como *función de respuesta dieléctrica* (FD) o *función de pérdida de energía*, juega un papel fundamental en la teoría de colisiones de partículas cargadas en medios condensados. El numerador se relaciona con las transiciones de la molécula aislada mientras que el denominador introduce la corrección por fase condensada. La parte real y la parte imaginaria se relacionan a través de las transformaciones de Kramers-Kronig. FD es función tanto de la energía perdida (E) como del momento transferido (q) en la colisión, aspecto que obliga a formular expresiones dispersivas.

En el marco de FBA, la sección eficaz inelástica macroscópica, $\Lambda = \sigma N$ (N el número de moléculas por cm^3 y σ es la sección eficaz microscópica), se escribe como

$$\frac{d^2\Lambda_{FBA}(E, q; T)}{dEdq} = \frac{1}{\pi a_0 T} \text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(E, q)} \right] \frac{1}{q} \quad (3.16)$$

donde E y q son la energía y momento transferidos en la colisión, T es la energía incidente y a_0 es el radio de Bohr.

La FD puede relacionarse con el GOS para un átomo aislado en el límite óptico ($\vec{q} = 0$), estableciéndose una conexión entre enfoques macro (FD)-microscópico (GOS). La FD en agua líquida se obtiene como superposición de funciones de estados electrónicos excitados y de capas de ionización en el límite óptico, con restricciones teóricas como reglas de suma, y después es ajustada a datos experimentales. Finalmente, se aplica un algoritmo, propio de cada modelo, basado en principios físicos y datos experimentales para extender el modelo más allá del límite óptico.

Hay tres modelos principales en la literatura para el uso de la FD en teoría de colisiones de partículas cargadas en agua líquida: el modelo Oak Ridge (ORNL) [83, 52], el modelo GSF (German Research Center) [84, 52, 85] y el modelo ECN [86, 87].

El modelo ECN está implementado en el código KURBC [88]. Una versión de ORNL (que se conoce como NOREC tras la implementación de las secciones eficaces elásticas del NIST) está implementada en Geant4-DNA para el cálculo de interacciones inelásticas [89]. Por su parte, el modelo GSF está implementado en el código PARTAC [90] y en PENELOPE [91].

Difieren fundamentalmente en el algoritmo que usan para extender la teoría a colisiones con momento transferido a través de diferentes versiones del modelo Ritchie-Howie [92],

en el que la FD se escribe como:

$$FD = \text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(E, q)} \right]_{RH} = \sum_n \frac{f_n}{E_n^2} \text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon_L(E, q; E_n, \gamma_n)} \right] \quad (3.17)$$

donde f_n es el parámetro de intensidad de la excitación n -ésima de energía E_n y γ_n el coeficiente de amortiguación. El índice n incluye k de niveles de excitación y j de capas de ionización, que habitualmente se limitan a 5 niveles excitados ($A^1B_1, B^1A_1, Ryd A + B, Ryd C + D$, bandas difusas) y 4 capas de ionización ($1b_1, 3a_1, 1b_2, 2a_1$). Así mismo, ε_L es la función dieléctrica de Lindhard [93]

$$\varepsilon_L(E, q) = 1 + \frac{E_n^2}{E_n^2(q) - E_n^2 - E^2 - iE\gamma_n} \quad (3.18)$$

Por lo tanto, combinando las ecuaciones (3.20) y (3.21) se tiene

$$\text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(E, q)} \right]_{RH} = \sum_n \frac{f_n E \gamma_n}{[E_n^2(q) - E^2]^2 + (E\gamma_n)^2} \quad (3.19)$$

donde los parámetros del modelo (f_n, E_n, γ_n) se obtienen de la condición

$$\text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(E, 0)} \right]_{RH} = \text{Im} \left[\frac{-1}{\varepsilon(E, 0)} \right]_{experimental} \quad (3.20)$$

Los datos experimentales son parciales en energía, momento o ambos. En el caso de agua líquida, existen dos conjuntos fundamentales de medidas: de reflectancia óptica medida en una superficie líquida del agua por Heller et al. [94] y las medidas del grupo de Sendai [95, 96, 97], que obtienen la FD con radiación sincrotrón en colisiones con momento transferido alto, para posteriormente extrapolar al límite óptico. Las medidas de reflectancia de Heller et al., no sólo cubren una pequeña parte del rango en energías (hasta 26 eV) sino que además tienen poca información sobre el momento transferido, ya que se obtienen de colisiones de fotones de UV que apenas transfieren momento. Los modelos PARTAC y NOREC utilizan los datos de Heller et al., mientras que ECN los de Hayashi et al. [97].

En cada modelo las relaciones de dispersión, $f_n(q)$, $E_n(q)$ y $\gamma_n(q)$, conducen a secciones eficaces de ionización y excitación algo diferentes, especialmente en energías por debajo de 300 eV. Las relaciones de dispersión de los modelos ORNL y GSF se enmarcan dentro de la aproximación RPA (Random Phase Approximation), que asume que cada electrón del material interactúa con un campo promedio creado por el resto de electrones del medio. Sin embargo, los efectos de corto alcance, como consecuencia de interacciones instantáneas y el principio de exclusión de Pauli (*efectos XC: eXchange-Correlation*) son despreciados. El modelo ECN tiene en cuenta los efectos XC, al menos parcialmente, de

manera fenomenológica a través del ajuste a las medidas.

Para energías incidentes $T < 10$ keV deben introducirse correcciones de orden superior en FBA [98], como es el caso del modelo ECN en su versión ECN_{corr} [99], que añade dos términos perturbativos adicionales. El efecto de esta corrección en el recorrido libre medio inelástico, $IMFP = \Lambda^{-1}$ es apreciable para energías inferiores a 1000 eV pero especialmente importante por debajo de 100 eV, con desviaciones de hasta un 50 %. En Emfietzoglou et al. [100] se propone corregir las limitaciones de FBA y RPA directamente en la función dieléctrica a través de la corrección LFC (*Local Field Correction*) [101] para RPA y de *Vertex* [102] para la FBA. Las correcciones suponen en ambos casos, para energías por debajo de 1000 eV, diferencias de 10 – 50 % en el recorrido libre medio inelástico.

Estos modelos, por construcción, no pueden incorporar detalles finos en el espectro de excitación, principalmente asociados a transiciones discretas de baja energía, por lo que el límite puede situarse en torno a varias decenas de eV [56].

3.3.2. Deflexiones angulares

Una simulación del transporte de la radiación debe incluir las interacciones elásticas de manera adecuada, ya que definen la tortuosa trayectoria de estas partículas, especialmente en el rango de los electrones de baja energía; las colisiones elásticas definen la distribución espacial de futuras colisiones inelásticas.

En el modelo ECN, para $E > 200$ eV, se utiliza la formulación de Screened-Rutherford (SR) con ajuste empírico del parámetro de apantallamiento [54]. Por debajo de 200 eV, la formula SR es sustituida por la parametrización empírica Brenner-Zaider [103]. Por encima de 100 eV, las distribuciones angulares se obtienen a través de la cinemática no relativista de colisiones binarias, mientras que para < 100 eV se usa el modelo propuesto por Grosswendt y Waibel [104] basado en datos experimentales de Opal et al. [105].

En el caso de Geant4-DNA, existen dos modelos disponibles: SR con ajuste de Brenner-Zaider [103] y el modelo de Champion et al. [106]. En este último modelo se construye un potencial molecular simétrico a partir de la distribución de densidad de carga electrónica en agua líquida obtenida por Neuefeind et al. [107]. Finalmente, las DCS elásticas se obtienen mediante PWA (*Partial Wave Analysis*) [108, 106]. En el modelo KURBUC [109], las dispersiones elásticas se calculan mediante tablas con valores que provienen de datos experimentales por rangos energéticos; en las energías más altas (100-1000 eV) utiliza las SR, Katase et al. [110] por debajo de 100 eV, datos de Tramjar et al. [111] para energías de 20 y 50 eV y de Nishimura a 15 eV [112].

3.4. LEPTS

LEPTS (Low Energy Particle Track Simulation) permite simular el transporte electrónico hasta energías de termalización (\sim meV) en medios biológicos.

En estos medios, en los que abundan los átomos relativamente ligeros como H, C, N y O, las dispersiones, tanto elásticas como inelásticas, pueden ser descritas en términos de la formulación Born-Bethe solo para energías superiores a 10 keV [113].

De modo general, hay tres fuentes de datos que alimentan este programa: cálculos teóricos (IAM-SCAR+I), valores experimentales y datos bibliográficos. Los datos de entrada para los diferentes canales son secciones eficaces integrales (ICS), secciones eficaces diferenciales (DCS) y funciones de distribución de pérdida de energía. Estos datos representan todos los procesos físicos relevantes requeridos para un estudio a nivel molecular, a saber, procesos elásticos, ionización, excitaciones electrónicas, excitaciones vibro-rotacionales, disociaciones neutras y de tipo electron-attachment (formación de iones negativos). Un aspecto destacable es el hecho de que toda la información sobre la energía transferida proviene de espectros de pérdida de energía (EEL, por sus siglas en inglés: Electron Energy Spectroscopy) que se obtienen experimentalmente. En un enfoque diferente, la obtención de DCS en ángulo y energía ha sido abordada por diferentes grupos [114, 115, 116], tanto desde un punto de vista teórico como experimental. Sin embargo, medidas que cubran tanto el espectro angular como energético son complicadas, y los cálculos [116] presentan problemas de consistencia con los datos experimentales. El método experimental de EEL presenta dos características extraídas del conjunto de medidas:

1. Para electrones con energías > 100 eV, los espectros de pérdida de energía son prácticamente independientes de la energía incidente y del ángulo de dispersión [117]. Solo las capas internas de excitación electrónica generan patrones diferenciales y deben añadirse en el caso de energías incidentes suficientemente altas. No obstante, su intensidad es aproximadamente dos órdenes de magnitud inferior [118].
2. Para electrones con energías < 50 eV deben obtenerse los espectros en función del ángulo de dispersión.

Las medidas para electrones con energías superiores a 50 eV se realizan en el Instituto de Física Fundamental (CSIC, Madrid), con un rango angular de 0 - 10° , ya que a medida que aumenta su energía, los electrones tienden a ser dispersados preferiblemente hacia $\theta = 0$. Las medidas menos energéticas se realizan mediante experimentos *cross beam* en la Universidad de Flinders (Australia) y en la Universidad de Lieja (Bélgica), en

los que se puede muestrear ángulos entre 10 y 120°, con resoluciones típicas < 100 meV. Definiendo una distribución de energías altas y otra de bajas, y promediando las medidas en estas dos zonas energéticas por separado, podemos completar la información en energías con únicamente dos distribuciones normalizadas y una incertidumbre total de aproximadamente 20%. En la figura 3.2 se presenta el ejemplo de la molécula de metano.

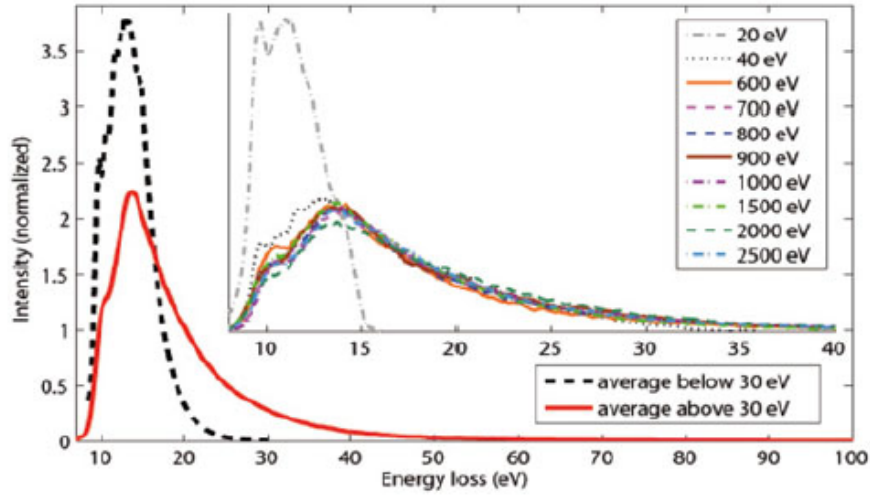


FIGURA 3.2: Espectros promediados de pérdida de energía para CH₄. Los espectros de 20 y 40 eV mostrados son, a su vez, un promedio en ángulos. Imagen tomada de [7]

En estos tres equipos se han llevado a cabo medidas para caracterizar la pérdida de energía de electrones en diferentes moléculas de interés biológico, como son H₂O, CH₄, C₂H₄, THF o pirimidina.

Como herramienta de valoración de los espectros de pérdida de energía, obtenidos en vapor, pero usado en cálculos de fase condensada, podemos calcular el poder de frenado por colisiones, $(\frac{-dE}{dx})_{col}$, a partir de los espectros con la siguiente fórmula:

$$\frac{-1}{\rho} \left(\frac{dE}{dx} \right)_{col} = \frac{N_A}{M} \bar{E} \sigma_{inel} \quad (3.21)$$

donde ρ es la densidad del medio, σ_{inel} es la ICS inelástica, N_A es la constante de Avogadro, M es la masa molar y \bar{E} es la energía de excitación media derivada del espectro de pérdida de energía. El poder de frenado puede ser calculado con razonable exactitud para energías altas en cualquier medio condensado a través de la función de pérdida dieléctrica, dentro del marco de FBA. En caso de encontrarse alguna diferencia significativa, el espectro de pérdida de energía puede desplazarse para obtener la energía media correcta pero manteniendo siempre su forma relativa. En el caso específico de agua, tanto en fase de vapor como líquida, estos datos están disponibles en las bases de datos del NIST [119] para energías > 1 keV.

Además de estas funciones de distribución energética, los experimentos permiten la obtención de TCS e integrales y parciales de ionización. Las TCS obtenidas de este modo se consideran valores de referencia ya que dan la suma de todas las secciones integrales. En cuanto a los datos de ionización, éstos junto con la sección eficaz inelástica integral calculada, genera otro valor de referencia para las colisiones no ionizantes inelásticas. Raramente se dispone de un conjunto completo de DCS inelásticas en energías y ángulos. En este sentido, puede obtenerse información de las distribuciones angulares inelásticas a partir de los espectros de energía perdida y de las DCS elásticas calculadas. Los electrones, en las colisiones inelásticas con moléculas biológicas tienden a tener distribuciones angulares más uniformes, más planas, a medida que la energía transferida aumenta [117, 120]. El pico pronunciado en las DCS elásticas hacia ángulos pequeños se hace menos prominente a medida que $(\Delta E/E)$ se hace menor. De acuerdo a este comportamiento, LEPTS incorpora la siguiente relación empírica [118], en términos relativos, para la obtención de las DCS inelásticas:

$$\frac{d\sigma(E)}{d\Omega} \propto \left(\frac{d\sigma(E)}{d\Omega} \right)_{el}^{1 - \frac{\Delta E}{E}} \quad (3.22)$$

Para $\Delta E = 0$ se iguala a la DCS elástica y para $\Delta E = E$ da una distribución isótropa. Esta aproximación, aunque genérica, tiene mejor acuerdo con los datos experimentales que otras habitualmente utilizadas para simplificar las simulaciones, como es el método del *momento transferido*. Esta aproximación asume que las distribuciones angulares de las colisiones inelásticas, expresadas en términos de momento transferido a la molécula, son iguales que la de las diferenciales elásticas.

Como resumen de la información que se introduce en LEPTS para cada molécula, se puede establecer que, en general, las secciones eficaces totales (TCS), las ICS de ionización y los EEL se obtienen de medidas, las ICS elásticas y las DCS elásticas e inelásticas (ionización, excitación electrónica y rotacionales) se calculan y el resto se toman de la literatura [7]. La incorporación de nuevos datos requiere un estudio previo para asegurar que se dispone de una base de datos precisa y consistente para cada material.

3.4.1. Rutina LEPTS.

Para fotones incidentes y electrones con energía > 10 keV, la simulación está basada en una rutina de propósito general Geant4 [48]. Cuando se genera un electrón con energía < 10 keV, las coordenadas espaciales, energía y dirección de esta partícula son transferidas al código LEPTS para realizar su simulación con este código de evento-por-evento. En primer lugar se muestrea la TCS para la energía del electrón, y de este modo decidir dónde se produce una colisión. A continuación, se sortean las ICS inelásticas y elásticas. Si el resultado es una colisión elástica, se tiene en cuenta la pérdida de energía necesaria

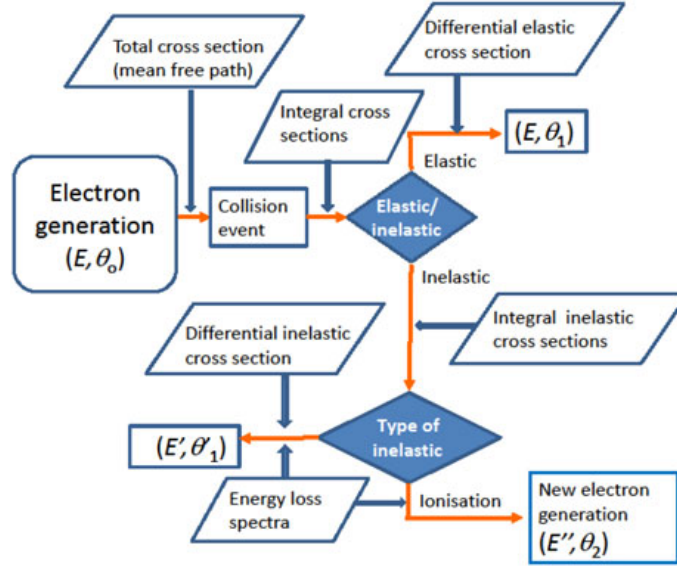


FIGURA 3.3: Flujo de simulación en LEPTS. Imagen tomada de [7]

para conservación del momento y se fija el ángulo de dispersión de acuerdo a la función de distribución angular que se ha obtenido de las DCS elásticas. Si, por el contrario, es una colisión inelástica, se sortea el tipo de colisión de acuerdo a las ICS inelásticas y la energía perdida a partir del EEL. Adicionalmente, si es una ionización, se genera un electrón secundario con energía la diferencia entre la transferida y el potencial de ionización de la molécula y cuya dirección está fijada por la conservación del momento en la colisión. Todo este flujo de trabajo queda reflejado en la figura 3.3.

3.5. Comparación entre modelos de cálculo: recorrido libre medio inelástico y secciones eficaces elásticas

La mayoría de los MCTS están diseñados para trabajar con las DCS de ionización y de excitación electrónica obtenidas a partir de la función de respuesta dieléctrica. Se desarrollan a partir de dos aproximaciones que limitan su precisión: la primera aproximación de Born (FBA) y *Random Phase Approximation* (RPA). Por la propia construcción del modelo es difícil que incluyan detalles finos del espectro de excitación, así como de su dependencia con el momento transferido. Además, efectos que van más allá de la teoría convencional RPA, como son los efectos de estructura de bandas y efectos XC, hacen que aumente la incertidumbre en el rango de las energías bajas e intermedias.

Por otra parte, IAM-SCAR+I tiene un enfoque diferente al problema de la interacción e^- -molécula, aplicando un método de cálculo que tiene en cuenta estos efectos de manera más natural. Este es el principal motivo por el que, como veremos, tiene un comportamiento diferenciado, especialmente para energías < 100 eV.

En la figura 3.4 se muestra el recorrido libre medio inelástico en agua líquida en función de la energía incidente para IAM-SCAR+I y diferentes modelos basados en la FD. Como se ha descrito en la sección 3.3.1, ECN_{corr} y $e-e$ (Vertex) pueden considerarse modelos avanzados basados en la FD. Para poder realizar la comparación, en el caso del modelo IAM-SCAR + I solo se han incluido en el cálculo las ionizaciones y las excitaciones electrónicas. Por encima de 1 keV, como es de esperar, pese a existir diferencias, todos los modelos tienen la misma tendencia. Sin embargo, por debajo de esta energía y

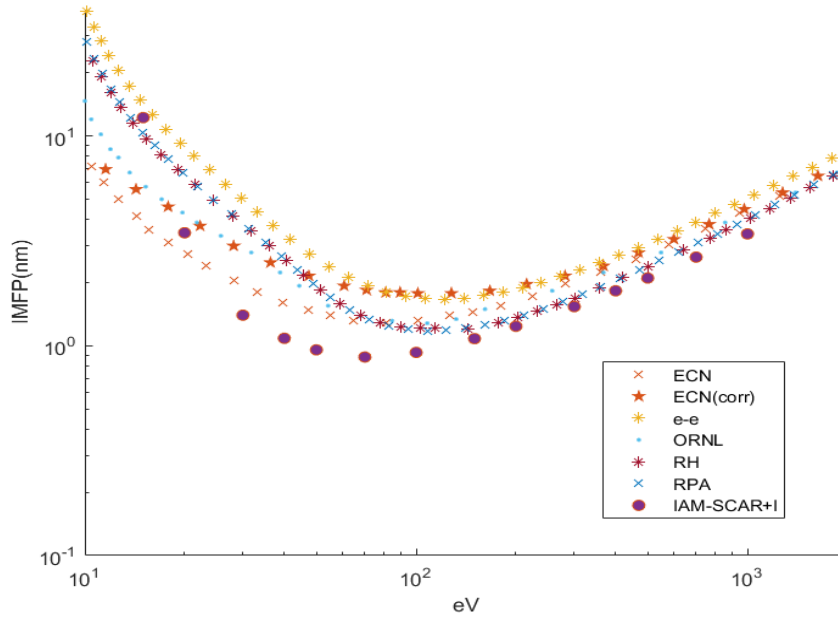


FIGURA 3.4: Recorrido libre inelástico en agua líquida para diferentes modelos en función de la energía incidente

especialmente a energías inferiores de 100-200 eV, los cálculos son cada vez más dependientes del modelo, apreciándose importantes diferencias. La dispersión de los valores en el rango de las energías intermedias alcanza valores de varias decenas de %, reflejándose la importancia no solo de la inclusión de las correcciones sino también de la forma de implementarlas en cada caso. El modelo IAM-SCAR + I es el que presenta un menor recorrido libre medio hasta una energía incidente de ~ 20 eV.

En la figura 3.5 se muestran las secciones eficaces integrales elásticas calculadas mediante IAM-SCAR+I, así como las obtenidas por Wiklund et al. [121] en un cálculo basado en la aproximación IAM, las de Champion et al. [106] y las que provienen de los datos experimentales de Michaud et al. [122]. En estas medidas, las secciones eficaces elásticas se derivan de datos de retrodispersión de electrones en capas finas de hielo amorfo a través de un modelo analítico de transporte de electrones, que considera varias aproximaciones y asunciones físicas. Tienen una incertidumbre estimada de 30 – 45 %. Por ejemplo, no se tiene en cuenta efectos de difracción (de coherencia) de los electrones y además, existe

una componente de dispersión elástica en la dirección $\theta = 0$, que tampoco se valora. Como consecuencia de este último efecto, las secciones eficaces obtenidas serían menores que las reales. En el trabajo de Meesungnoen et al. [123], mediante simulaciones MC a partir de los datos experimentales, proponen la aplicación adicional de un factor ~ 5 para energías < 100 eV para tener en cuenta tanto los efectos comentados como el mayor orden estructural del agua líquida. En la figura 3.5 también se incluyen los valores experimentales de Michaud et al. multiplicados por 5, de acuerdo al trabajo de Meesungnoen et al. Las diferencias entre los modelos teóricos de Wiklund y IAM-SCAR+I se deben a

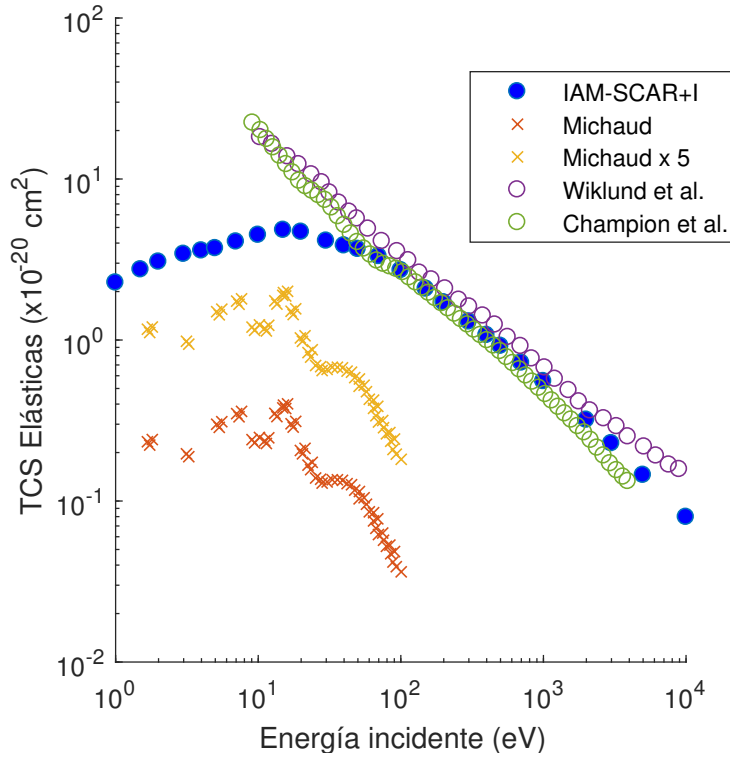


FIGURA 3.5: Sección eficaz elástica: IAM-SCAR + I, Champion [106], Wiklund [121] y experimentales de Michaud [122]

que el potencial utilizado por Wiklund no tiene en cuenta aspectos relevantes en relación a la polarización y a la absorción, que sí incluye IAM-SCAR + I. La sobreestimación de las ICS elástica en caso de no tener en cuenta estos efectos, para energías inferiores a 100 eV, puede observarse en la figura. En este rango, IAM-SCAR-I tiene cierta tendencia a acercarse a los datos experimentales corregidos para fase líquida.

Actualmente, los MCTS son la herramienta más potente para el estudio del daño por radiación a escalas celulares o moleculares, ya que los experimentos en esta escala y especialmente en medios condensados, como es el agua líquida, son extremadamente complicados cuando no imposibles [36, 34]. Su funcionamiento depende críticamente de la 'calidad' de las secciones eficaces [124], siendo la fase condensada, por sus efectos de

polarización y el rango de energías < 100 eV, dos aspectos aún abiertos a la investigación. Como puede verse en las figuras 3.4 y 3.5 existen diferencias importantes entre modelos en este rango de energía.

Además de estos aspectos diferenciales entre LEPTS y otros MCTS debido a los modelos teóricos de cálculo de las secciones eficaces que manejan, existe otro aspecto destacable. LEPTS, en su simulación del transporte de electrones, incluye colisiones para energías por debajo del umbral de excitación electrónica, pudiéndose evaluar de esta manera el potencial daño biológico de un modo más completo.

Referencias

- [3] B. Boudaiffa y col. “Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons.” En: *Science* 287 (2000), págs. 1658-1660.
- [4] B. Boudaiffa y col. “Cross sections for low-energy (10-50 eV) electron damage to DNA.” En: *Radiat Res.* 157 (2002), págs. 227-234.
- [5] M. A. Huels y col. “Single, Double, and Multiple Double Strand Breaks Induced in DNA by 3-100 eV Electrons”. En: *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003), págs. 4467-4477.
- [7] F. Blanco y col. “Modeling low energy electron and positron tracks in biologically relevant media.” En: *Eur Phys.J.D.* 67 (2013), págs. 199-217.
- [34] H. Nikjoo y col. “Radiation track, DNA damage and response—a review”. En: *Rep. Prog. Phys.* 79 (2016), págs. 116601-116656.
- [36] A.G. Georgakilas, P. O’Neill y R. D. Stewart. “Induction and repair of clustered DNA Lesions:What do we know so far?” En: *Rad. Res.* 180 (2013), págs. 100-109.
- [46] F. Salvat, J. M. Fernandez-Varea y J. Sempau. “PENELOPE-2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport.” En: *Issy-les-Moulineaux, France: OECD/Nuclear Energy Agency; 2009. NEA No. 6416* (2008).
- [47] H. Hirayama y col. “The EGS5 code system.” En: *Stanford, CA: Stanford Linear Accelerator Center; 2005. SLAC-R-730 and KEK Report 2005-8* (2005).
- [48] S. et al. Agostinelli. “Geant4—a simulation toolkit”. En: *Nucl. Instrum. Methods A* 506 (2003), págs. 250-303.
- [49] X-5 Monte Carlo Team. *MCNP – A general Monte Carlo N-particle transport code, version 5.*
- [50] D. Alloni y col. “Track structure, radiation quality and initial radiobiological events: Considerations based on the PARTRAC code experience”. En: *International Journal of Radiation Biology* 88 (2012), págs. 77-86.
- [51] V. A. Semenenko, J. E. Turner y T. B. Borak. “NOREC, a Monte Carlo code for simulating electron tracks in liquid water.” En: *Radiat. Environ. Biophys.* 42 (2003), págs. 213-217.
- [52] M. Dingfelder y col. “Comparisons of Calculations with PARTRAC and NOREC: Transport of Electrons in Liquid Water.” En: *Radiat Res.* 169 (2008), págs. 584-594.
- [53] S. Endo y col. “A Monte Carlo track structure code for low energy protons.” En: *Nucl. Instr. Meth. B.* 194 (2002), págs. 123-3131.

- [54] S. Uehara, H. Nikjoo y D. T. Goodhead. "Cross-sections for water vapor for the Monte Carlo electron track structure code from 10 eV to the MeV region." En: *Phys Med Biol* 37 (1993), págs. 1841-1858.
- [55] X. Pan y col. "Dissociative Electron Attachment to DNA". En: *Phys. Rev. Lett.* 90 (2003), pág. 208102.
- [56] J. M. Fernández-Varea y col. "A relativistic optical-data model for inelastic scattering of electrons and positrons in condensed matter". En: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 229 (2005), págs. 187-218.
- [57] N. Stolterfoht, Dubois D. y R. S. Rivarola. *Electron emission in heavy ion-atom collisions*. 1997.
- [58] A. Muñoz y col. "Electron-scattering cross sections and stopping powers in H₂O". En: *Phys. Rev. A* 76 (2007), pág. 052707.
- [59] International commission on radiation units y measurements. *Elastic scattering of electrons and positrons (ICRU REPORT 77)*. 2007.
- [60] D. Liljequist, T. Liamsuwan y H. Nikjoo. "Elastic scattering cross section models used for Monte Carlo simulation of electron tracks in media of biological and medical interest". En: *Int. J. Radiat. Biol.* 88 (2012), págs. 29-37.
- [61] N. F. Mott y H. S. W. Massey. *The Theory of Atomic Collisions, 3rd ed.* 1971, págs. 195-196.
- [62] R. D. Cowan. *The Theory of Atomic Structure and Spectra*. London: University of California Press, 1981.
- [63] M. E. Riley y D. G. Truhlar. "Approximations for the exchange potential in electron scattering". En: *The Journal of Chemical Physics* 63 (1975), págs. 2182-2191.
- [64] X. Z. Zhang, J. F. Sun e Y. F. Liu. "Calculations of electron spin polarization for electron-molecule collisionsA new approach to the correlation polarization potential-low-energy electron elastic scattering by He atoms". En: *J. Phys. B* 25 (1992), págs. 1893-1898.
- [65] G. G. Raju. "Scaling of resonance in total scattering cross section in gases". En: *IEEE Transactions on Dielectrics and Electrical Insulation* 16 (2009), págs. 1199-1208.
- [66] B. M. Sutherland y col. "Quasifree-scattering model for the imaginary part of the optical potential for electron scattering". En: *PNAS* 97 (1983), págs. 103-108.
- [67] F. Blanco y G. García. "Improved non-empirical absorption potential for electron scattering at intermediate and high energies: 30–10000 eV". En: *Physics Letters A*. 255 (1999), págs. 147-153.

- [68] F. Blanco y G. García. “Improvements on the imaginary part of a non-empirical model potential for electron scattering (30 to 10000 eV energies)”. En: *Physics Letters A*. 295 (2002), págs. 178-184.
- [69] F. Blanco y G. García. “Improvements on the quasifree absorption model for electron scattering”. En: *Phys. Rev. A: At. Mol. Opt. Phys.* 67 (2003), págs. 022701-.
- [70] F. Blanco y G. García. “Interference effects in the electron and positron scattering from molecules at intermediate and high energies”. En: *Chemical Physics Letters* 635 (2015), págs. 321-327.
- [71] F. Blanco y G. García. “Screening corrections for calculation of electron scattering from polyatomic molecules”. En: *Phys. Lett. A* 317 (2003), págs. 458-462.
- [72] F. Blanco y G. García. “Screening corrections for calculation of electron scattering differential cross sections from polyatomic molecules”. En: *Phys. Lett. A* 330 (2004), págs. 230-237.
- [73] F. Blanco y G. García. “A screening-corrected additivity rule for the calculation of electron scattering from macro-molecules”. En: *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.* 42 (2009), págs. 145203-9.
- [74] F. Blanco y G. García. “Screening corrections for the interference contributions to the electron and positron scattering cross sections from polyatomic molecules”. En: *Chemical Physics Letters* 634 (2016), págs. 71-75.
- [75] A. Jain. “Theoretical study of the total (elastic+inelastic) cross sections for electron -H₂O (NH₃) scattering at 10-3000”. En: *J. Phys. B: At. Mol. Opt. Phys.* 21 (1988), págs. 905-924.
- [76] A. S. Dickinson. “Differential cross sections for electron scattering by strongly polar molecules”. En: *J. Phys. B: At. Mol. Phys* 967-981 (1977).
- [77] C. G. Elles y col. “Excitation-energy dependence of the mechanism for two-photon ionization of liquid H₂O y D₂O from 8.3 to 12.4 eV”. En: *J. Chem. Phys.* 125 (2006), pág. 011515.
- [78] B. Winter y col. “Fill valence band photoemission from liquid water using EUV synchrotron radiation.” En: *J. Phys. Chem.* 108 (2004), págs. 2625-2632.
- [79] B. I. Schneider y P. J. Hay. “Elastic scattering of electrons from F₂: An R-matrix calculation”. En: *Phys. Rev. A* 13 (1976), págs. 2049-2056.
- [80] P. G. Burke. *R-Matrix Theory of Atomic Collisions*. 2011.
- [81] K. Takatsuka y V. McKoy. “Extension of the Schwinger variational principle beyond the static-exchange approximation”. En: *Phys. Rev. A* 24 (1981), págs. 2473-2480.
- [82] K. Takatsuka y V. McKoy. “Theory of electronically inelastic scattering of electrons by molecules”. En: *Phys. Rev. A* 30 (1984), págs. 1734-1740.

- [83] R.H. Ritchie y col. "Radiation interactions and energy transport in the condensed phase. Physical and Chemical Mechanisms in Molecular Radiation Biology." En: *Radiat. Phys. Chem.* (1999), págs. 99-136.
- [84] M. Dingfelder y col. "Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water." En: *Radiat. Phys. Chem.* 53 (1999), págs. 1-18.
- [85] M. Dingfelder y M. Inokuti. "The Bethe surface of liquid water." En: *Radiat. Environ. Biophys.* 38 (1999), págs. 93-96.
- [86] D. Emfietzoglou, F.A. Cucinotta y H. Nikjoo. "A complete dielectric response model for liquid water: a solution of the Bethe ridge problem." En: *Rad. Res.* 164 (2005), págs. 202-211.
- [87] D. Emfietzoglou y H. Nikjoo. "Accurate electron inelastic cross sections and stopping powers for liquid water over the 0.1 – 10 keV range based on an improved dielectric description of the Bethe surface." En: *Rad. Res.* 167 (2007), págs. 110-120.
- [88] T. Liamsuwan y col. "Microdosimetry of low-energy electrons." En: *Int J Radiat Biol* 88 (2012), págs. 899-907.
- [89] M. Bernal y col. "Track structure modeling in liquid water: A review of the Geant4-DNA very low energy extension of the Geant4 Monte Carlo simulation toolkit." En: *Phys Med* 31 (2015), págs. 861-874.
- [90] W. Friedland y col. "Track structures, vDNA targets and radiation effects in the biophysical Monte Carlo simulation code PARTRAC." En: *Mutation Res* 711 (2011), págs. 28-40.
- [91] J. M. Fernández-Varea y col. "Limitations (and merits) of PENELOPE as a track-structure code." En: *Int J Radiat Biol* 88 (2012), págs. 66-70.
- [92] R. H. Ritchie y A. Howie. "Electron excitation and the optical potential in electron microscopy". En: *Philos. Mag.* 36 (1977), págs. 463-481.
- [93] J. Lindhard y K. Dan. "On the properties of a gas of charged particles". En: *Vidensk. Selsk. Mat. Fys. Medd.* 28 (1954), págs. 1-57.
- [94] J. M. Jr. Heller y col. "Collective oscillation in liquid water". En: *Journal of Chemical Physics* 60 (1974), págs. 3483-3486.
- [95] N. Watanabe, H. Hayashi e Y. Udagawa. "Bethe surface of liquid water determined by inelastic x-ray scattering spectroscopy and electron correlation effects." En: *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 70 (1997), págs. 719-726.
- [96] N. Watanabe, H. Hayashi e Y. Udagawa. "Inelastic x-ray scattering study on molecular liquid." En: *J. Phys. Chem. Solid* 61 (2000), págs. 407-409.

- [97] N. Hayashi H. and Watanabe, Y. Udagawa y C-C. Kao. "The complete optical spectrum of liquid water measured by inelastic x-ray scattering." En: *Proc. Natl., Acad Sci USA* 97 (2000), págs. 6264-6266.
- [98] J. M. Fernández-Varea y col. "Inelastic scattering of electrons in solids from a generalized oscillator strength model using optical and photoelectric data." En: *J Phys:Condens Matter* 5 (1993), págs. 3593-3610.
- [99] D. Emfietzoglou, G. Papamichael y H. Nikjoo. "Carlo Electron Track Structure Calculations in Liquid Water Using a New Model Dielectric Response Function". En: *Rad. Res.* 188 (2017), págs. 355-368.
- [100] D. Dimitris Emfietzoglou y col. "Inelastic mean free path of low-energy electrons in condensed media: beyond the standard models". En: *Surf. Interface Anal.* 49 (2017), págs. 4-10.
- [101] J. Hubbard. "The description of collective motions in terms of many-body perturbation theory. II. The correlation energy of a free-electron gas". En: *Proc. R. Soc. Lond. A* 1958, 243, 336. 243 (1958), págs. 336-352.
- [102] P. M. Echenique y col. "Theory of inelastic lifetimes of low-energy electrons in metals". En: *Chem. Phys.* 251 (2000), págs. 1-35.
- [103] D. J. Brenner y M. Zaider. "A computationally convenient parametrization of experimental angular distributions of low energy electrons elastically scattered off water vapour." En: *Phys Med Biol* 29 (1983), págs. 443-447.
- [104] B. Grosswend y E. Waibel. "Radiation track structure simulation in a molecular medium." En: *Nucl Instr Meth* 155 (1978), págs. 145-156.
- [105] C. B. Opal, W. K. Peterson y E. C. Beaty. "Measurements of secondary electron spectra produced by electron impact ionization of a number of simple gases." En: *J Chem Phys* 55 (1971), págs. 4100-4106.
- [106] C. Champion y col. "A free-parameter theoretical model for describing the electron elastic scattering in water in the Geant4 toolkit". En: *Radiat. Phys. Chem.* 78 (2009), págs. 745-750.
- [107] J. Neufeind y col. "Experimental determination of the electron density of liquid H_2O y D_2O ." En: *Journal of Physics* 14 (2002), págs. L429-433.
- [108] H. Aouchiche, C. Champion y D. Oubaziz. "Electron and positron elastic scattering in gaseous and liquid water: A comparative study". En: *Rad. Phys. And Chems.* 77 (2008), págs. 77-107.
- [109] H. Nikjoo y col. "Track-structure code in radiation research." En: *Radiat. Meas.* 41 (2006), págs. 1052-1074.

- [110] A. Katase y col. "Elastic scattering of electrons by water molecules over the range 100–1000 eV". En: *J. Phys. B* 19 (1986), págs. 2715-2734.
- [111] S. Trajmar, W. Williams y A. Kuppermann. "Electron impact excitation of H_2O ." En: *J. Chem. Phys* 58 (1973), págs. 2521-231.
- [112] H. Nishimura. "Elastic scattering cross-sections of H_2O by low energy electrons." En: *Electronic and atomic collisions. Oda, N., Takayanagi, K. (Eds.), Proceedings of the XIth International Conference. North-Holland, Amsterdam* (1976), pág. 314.
- [113] F. Manero, F. Blanco y G. García. "Electron-scattering cross sections of fluoromethanes in the energy range from 0.1 to 10 keV". En: *Phys. Rev. A* 66 (2002), pág. 032713.
- [114] C. J. Colyer y col. "Dynamical (e, 2e) studies using tetrahydrofuran as a DNA analog". En: *J. Chem. Phys.* 133 (2010), pág. 1240302.
- [115] C. Champion. "Electron impact ionization of liquid and gaseous water: a single-center partial-wave approach". En: *Phys. Med. Biol.* 55 (2010), págs. 11-32.
- [116] J. D. Builth-Williams y col. "Experimental and theoretical investigation of the triple differential cross section for electron impact ionization of pyrimidine molecules". En: *J. Chem. Phys.* 136 (2012), pág. 024304.
- [117] M.C. Fuss y col. "Electron–methane interaction model for the energy range 0.1–10 000 eV". En: *Chem. Phys. Let.* 486 (2010), págs. 110-115.
- [118] M. C. Fuss y col. "Interaction model for electron scattering from ethylene in the energy range 1–10000 eV". En: *Chemical Physics Letters* 560 (2013), págs. 22-28.
- [119] M. J. Berger, J. Coursey y M. Zucker. *Technical Report NISTIR 4999 (National Institute of Standards and Technology)*. 2009.
- [120] M. C. Fuss y col. "Electron interactions with tetrahydrofuran". En: *Journal of Physics: Conference Series* 373 (2012), pág. 012010.
- [121] K. Wiklund, J. M. Fernández-Varea y B. K. Lind. "A Monte Carlo program for the analysis of low-energy electron tracks in liquid water." En: *Phys. Med. Bio* 56 (2011), págs. 1985-2003.
- [122] M. Michaud, A. Wen y L. Sanche. "Cross Sections for Low-Energy (1–100 eV) Electron Elastic and Inelastic Scattering in Amorphous Ice." En: *Rad. Res.* 159 (2003), págs. 3-22.
- [123] J. Meesungnoen y col. "Low-Energy Electron Penetration Range in Liquid Water". En: *Rad. Res.* 158 (2002), págs. 657-660.

- [124] S. Uehara, H. Nikjoo y D. T. Goodhead. “Comparison and assessment of electron cross sections for Monte Carlo track structure codes.” En: *Radiat. Res.* 152 (1999), págs. 202-213.

Capítulo 4

Trabajo experimental

En este capítulo se describen las medidas que se realizaron en el Instituto de Física Fundamental (CSIC, Madrid). LEPTS utiliza, entre otros, datos experimentales para simular el transporte de radiación en medios biológicos. Secciones eficaces totales, secciones eficaces de ionización y espectros de pérdida de energía (EEL) forman parte de este conjunto de datos. Estos aspectos han sido descritos en la sección 3.4.

El agua líquida es el material biológico más abundante en el cuerpo humano, constituyendo además más del 70 % de la composición celular. Por este motivo, y fundamentalmente por la falta de datos en otras moléculas biológicas, la mayoría de los cálculos con MCTS se realizan exclusivamente en agua. Sin embargo, el ADN nuclear es el blanco más radiosensible de las células humanas [125, 32, 109]. La radiación, en su paso por el cuerpo, genera roturas o disociaciones en esta molécula, pudiendo provocar la apoptosis celular, que es el efecto deseado en las células tumorales sometidas a un tratamiento radioterápico. Sin embargo, las células sanas sometidas a una irradiación no están excluidas de estos potenciales daños, siendo la carcinogénesis quizás el efecto mas indeseable. Aunque tanto la molécula de ADN como la de agua se componen de átomos ligeros unidos mediante enlaces covalentes, son esperables diferencias no despreciables en las secciones eficaces a medida que disminuye la energía de los electrones y los detalles de la estructura molecular se hacen más importantes. Por este motivo, se realiza un continuo trabajo de caracterización de moléculas de interés biológico para poder ser incluidas en la base de datos de LEPTS.

En las distintas secciones de este capítulo se describen las medidas realizadas y se detallan los resultados obtenidos en diferentes moléculas de interés biológico: pirimidina, tetrahidrofurano y fenol. Además, en una última sección se describe una evolución del equipo con el que se realizaron las medidas de la sección eficaces de la molécula de fenol.

4.1. Pirimidina

La pirimidina ($C_4H_4N_2$) es un compuesto orgánico formado por cuatro átomos de carbono, cuatro de hidrógeno y dos de nitrógeno (figura 4.1). Esta molécula y sus derivados se encuentran de manera abundante en la naturaleza, formando parte de los ácidos nucleicos, vitaminas, aminoácidos, antibióticos y en gran variedad de toxinas. Tiene tres derivados vitales para la vida, que forman parte de los ácidos nucleicos: la timina, la citosina y el uracilo. En cuanto a sus propiedades físico-químicas, pertenece al grupo de simetrías C_{2v} , tiene un momento dipolar permanente de 2.3 D y un umbral de ionización de 9.44 eV [126].

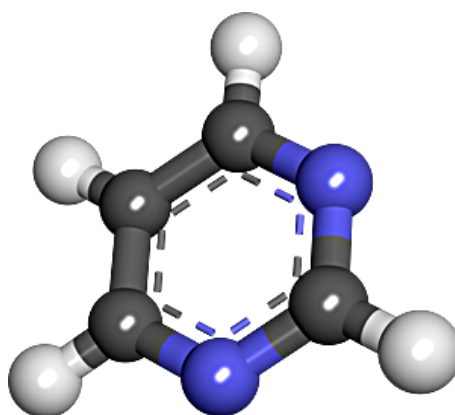


FIGURA 4.1: Visión 3D de la molécula de pirimidina.

Como parte de la caracterización de la pirimidina, se obtuvieron los espectros de pérdida de energía en esta molécula para electrones con energías incidentes entre 30 y 1500 eV.

4.1.1. Espectrómetro de transmisión

Las medidas fueron realizadas en un *espectrómetro de transmisión* situado en Instituto de Física Fundamental de CSIC (Madrid), descrito por Willart et al. [127].

En la figura 4.2 se presenta una imagen esquemática del dispositivo experimental. Las tres áreas en las que se divide, emisión, colisión y análisis, están sometidas a un vacío diferencial a través de dos bombas turbomoleculares (Varian, Italia) de 70 l/s y 250 l/s que permiten alcanzar un vacío de fondo menor de 10^{-6} mbar. Los electrones son emitidos desde un filamento de tungsteno y son transportados electrostáticamente antes de pasar por un sistema de cuadrupolos, que controla su dirección además de reducir la dispersión energética. A continuación, los electrones, con una corriente típica de 10^{-9} A entran en la zona de colisión, que está definida por las colimaciones de entrada y salida, con diámetros de 1 y 1.5 mm respectivamente. El gas de pirimidina se introduce en el sistema a través de una válvula variable (Varian, Italia) y su presión (~ 0.01 mbar)

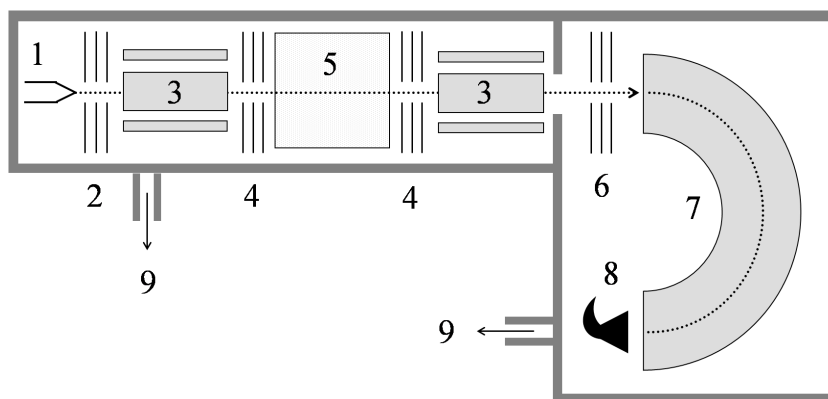


FIGURA 4.2: Esquema del equipo utilizado en la obtención de los EEL. 1 - filamento de emisión de electrones, 2 - electrodos de extracción y aceleración, 3 - placas cuadrupolares electrostáticas para deflexión del haz, 4 - lentes de frenado y aceleración para la focalización del haz, 5 - cámara de colisión, 6 - retardando potential analyzer, 7 - analizador electrostático hemisférico, 8 - channel electron multiplier, 9 - bombas de vacío turbomoleculares

es controlada a través de un manómetro de capacitancia (Baratron 127-A, MKS). Este tipo de manómetros determinan la presión mediante la fuerza que ejerce el gas sobre las placas móviles de un condensador y por lo tanto, la lectura es independiente de las propiedades físico-químicas del gas. La cámara de colisión está conectada a tierra, por lo que la energía de los electrones que la alcanzan está definida por la alta tensión negativa del filamento. A la salida de la zona de colisión, un nuevo sistema de lentes cuadrupolares puede desviar el haz transmitido antes de entrar en la zona de análisis. En ésta, el haz es forzado a perder energía mediante una *tensión de retardo*, para finalmente ser analizado por un espectrómetro electrostático hemisférico que solo transmite electrones con una energía ~ 100 eV; al variar el potencial de retardo, se tiene la capacidad de funcionamiento de espectrómetro energético. Los electrones seleccionados por el espectrómetro son analizados por un *channel electron multiplier* en modo *single-pulse counting*. De esto modo, mediante un análisis energético de los electrones que han sufrido una colisión y conociendo la energía incidente, puede conocerse el espectro de pérdida de energía del haz primario en la molécula.

El diseño global del sistema, mediante las lentes cuadrupolares estratégicamente situadas, es tal que el EEL que se mide es un promedio en ángulos pequeños (aceptancia angular = 0° - 15°), rango en el que se sitúan la mayoría de las dispersiones para energías > 100 eV, a la vez que se evita el haz primario. La incertidumbre asociada a los electrones cuya dispersión se sitúa fuera de este rango en términos de energía promedio transferida es $< 5\%$. La incertidumbre estadística de estas medidas, también en términos de energía promedio perdida, se sitúa en torno al 10% .

Para cada energía, las lentes cuadrupolares fueron alteradas levemente en cada adquisición de datos con el objetivo de tener un espectro promedio más representativo. En

todos los casos, el potencial de frenado variaba en incrementos de 0.0252 V con 4096 pasos en total, de modo que se recorre desde el pico elástico hasta una pérdida máxima de energía de ~ 100 eV. Los valores de resolución en energía, medidos a partir de la anchura a mitad de altura (FWHM) del pico elástico, se situaron ~ 0.5 eV para todo el rango de energías incidentes medidas.

4.1.2. Espectros de pérdida de energía

En la figura 4.3 se muestran los espectros promedio, una vez normalizados al área inelástica, y puede observarse que:

- 1) la energía pérdida promedio \bar{E} aumenta con la energía incidente
- 2) el peso relativo del pico asociado a las excitaciones electrónicas es mayor a menor energía.

Para el rango de energías medidas, la energía promedio perdida obtenida (\bar{E}) varía en-

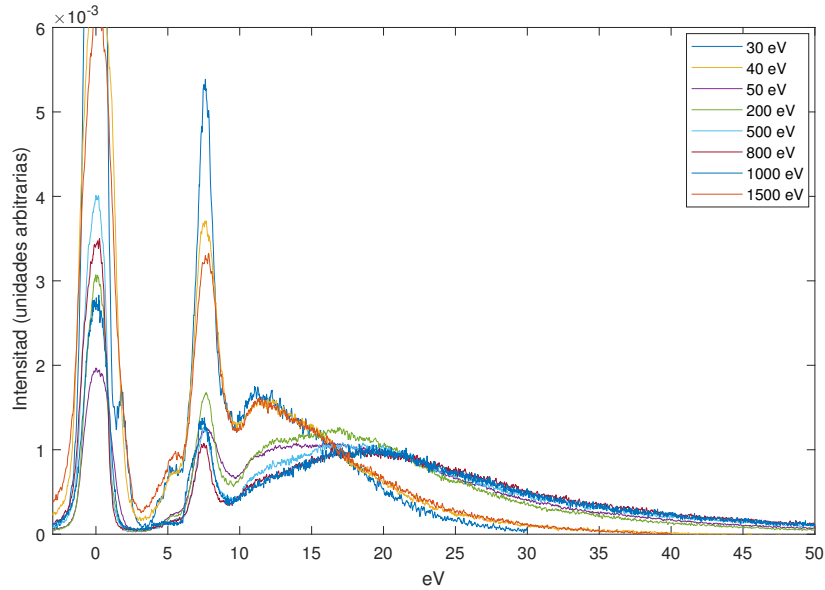


FIGURA 4.3: EEL's en pirimidina para electrones en el rango 30-1500 eV. Normalizados al área inelástica.

tre 12 y 30 eV para energías incidentes de 30 y 1500 eV respectivamente. De los valores obtenidos se tiene un ajuste que permite calcular el valor promedio de energía perdida en función de la energía incidente, E , en eV:

$$\bar{E}(eV) = 3.271 \ln E - 0.0553 \quad (4.1)$$

En estos espectros no hay información de las excitaciones o ionizaciones de las capas más internas de C y N, por lo que la energía perdida promedio obtenida debe ser algo menor a la real.

4.1.3. Secciones eficaces de ionización

Además de la medida de los EEL, de éstos se obtiene el ratio entre las ionizaciones y las dispersiones inelásticas totales. Para ello, se realiza un ajuste mediante funciones independientes al pico elástico, a los dos picos de excitación electrónica y a la parte de ionización.

Las gaussianas asociadas a la excitación electrónica se centran en ~ 5.2 eV y ~ 7.5 eV, mientras que la función polinómica de grado 8 ajustada a la ionización tiene un límite inferior de $E \sim 9.5$ eV, aunque los valores varían levemente para cada energía incidente. Como consecuencia de la limitada resolución en energía de este equipo, no se pueden diferenciar los detalles de la estructura molecular [128]. A modo de ejemplo, se muestra en la figura 4.4 el ajuste para una energía incidente de 40 eV.

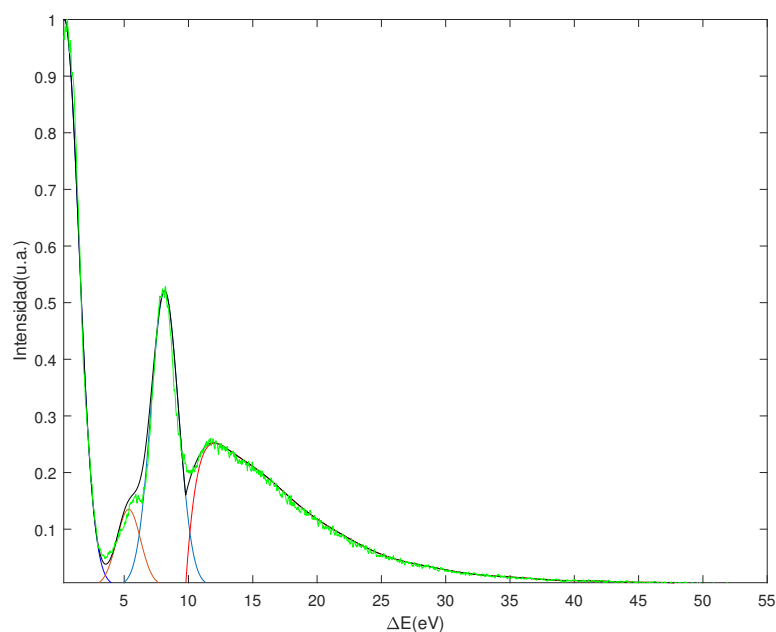


FIGURA 4.4: Ajuste, mediante funciones independientes, del EEL medido en pirimidina para electrones de 40 eV. En verde el espectro medido, en rojo los ajustes individuales y en negro el ajuste suma.

Integrando cada función de ajuste desde 3.5 eV, donde se sitúa el mínimo de excitación para esta molécula de acuerdo a estas medidas y a los datos de Jones et al. [128], hasta la energía de incidencia podemos obtener la proporción de ionización vs. inelástico (suma

de las dos funciones de excitación y la de ionización). Aplicando este procedimiento a todas las energías se obtienen los resultados que se muestran en el cuadro 4.1.

E(eV)	Ion./Inel.
10	0.00
30	0.47
40	0.53
50	0.55
200	0.67
500	0.78
800	0.86
1000	0.86

CUADRO 4.1: Razón de ionizaciones frente a las colisiones inelásticas en pirimidina en función de la energía incidente.

Por otro lado, con el modelo IAM-SCAR se calcularon las ICS elásticas e inelásticas para energías 1-10000 eV. Los resultados, que se muestran en el cuadro 4.2, solo tuvieron en cuenta las interacciones de tipo electrón-electrón, por lo que las excitaciones vibro-rotacionales no están incluidas. Aplicando los valores del cuadro 4.1 a las secciones eficaces inelásticas, podemos calcular las ICS de ionización como combinación de cálculos teóricos y los EEL experimentales. Las secciones eficaces de ionización calculadas de esta manera se muestran en la figura 4.5. En la figura se muestran también los resultados experimentales de Zubek et al. [129], con los que hay un buen acuerdo, con desviaciones máximas $\sim 7\%$ para 50 y 100 eV.

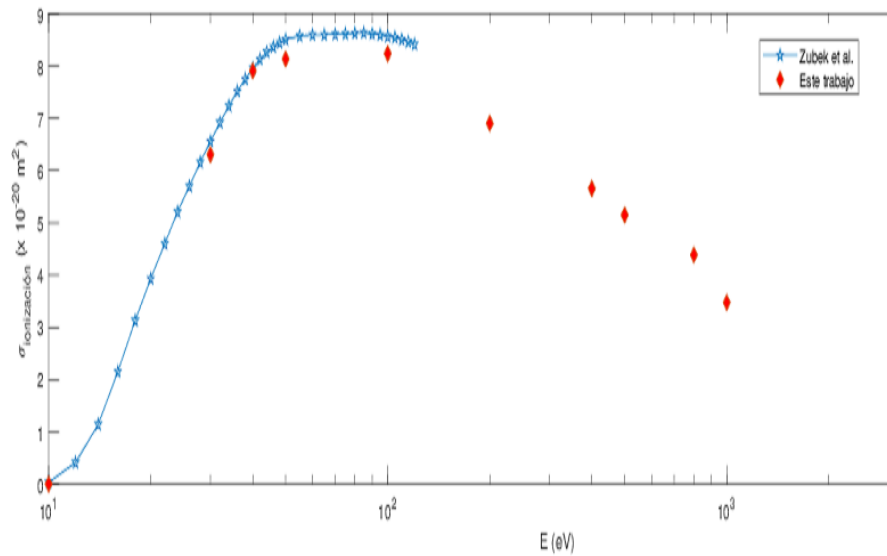


FIGURA 4.5: ICS de ionización en pirimidina ($\times 10^{-20} \text{m}^2$) obtenidas a partir del ratio experimental (marcas rojas) y de Zubek et al. [129]

Energía (eV)	Elast. CS	Inelast. CS
1	70	0.00
1.5	63.3	0.00
2	58.2	0.00
3	52.9	0.00
4	50.7	0.00
5	48.7	0.00
7	45.4	0.00
10	42.3	0.086
15	37.0	2.80
20	31.4	7.17
30	24.3	12.1
40	20.6	13.6
50	18.3	14.0
70	15.2	13.9
100	12.6	13.1
150	10.1	11.6
200	8.65	10.3
300	6.83	8.51
400	5.74	7.25
500	4.96	6.36
700	3.95	5.10
1000	3.05	3.95
2000	1.75	2.29
3000	1.24	1.63
5000	0.798	1.05
10000	0.431	0.566

CUADRO 4.2: ICS elásticas e inelásticas calculadas por IAM-SCAR para pirimidina en estado gaseoso ($\times 10^{-20} \text{ m}^2$).

4.1.4. Poder de frenado másico

Finalmente, se obtiene el poder de frenado aplicando la ecuación (ver sección 3.4)

$$S_\rho = \rho \frac{N_A}{M} \bar{E} \sigma_{inel.} .$$

Los valores obtenidos presentan incertidumbres alrededor de 25 %-30 % cuando se tienen en cuenta las que provienen del cálculo de las ICS inelásticas y de espectros de pérdida de energía. En la figura 4.6 se muestran estos resultados junto con los valores del poder de frenado másico del NIST [119] disponibles por encima de 1 keV. A pesar de que existe una cierta tendencia a la convergencia, los valores obtenidos en este trabajo son hasta un 35 % inferiores a los valores del NIST, que están basados en datos atómicos tratados en primera aproximación de Born. Como se ha comentado, la validez de esta aproximación está en energías superiores a unos pocos keV, dependiente del tipo de molécula. Un análisis de los resultados obtuvo que el origen de esta discrepancia es la no inclusión de ionizaciones múltiples en los cálculos de IAM-SCAR. Estas colisiones, pese a ser dos órdenes de magnitud menos probables que las ionizaciones simples, pueden ser

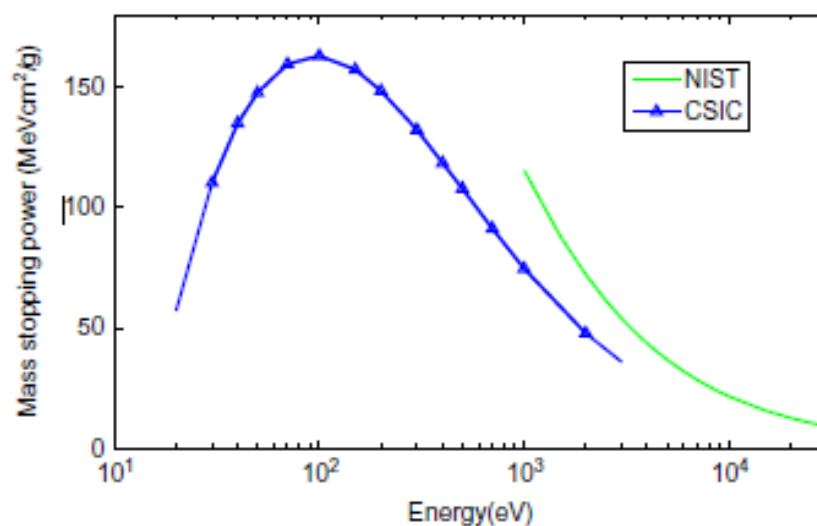


FIGURA 4.6: Poder de frenado másico para pirimidina obtenidos en este trabajo (CSIC) y los del NIST

muy energéticas, con un efecto global significativo. A partir de estas medidas y otras similares, las ionizaciones múltiples están incorporadas en el cálculo.

4.2. Tetrahidrofurano

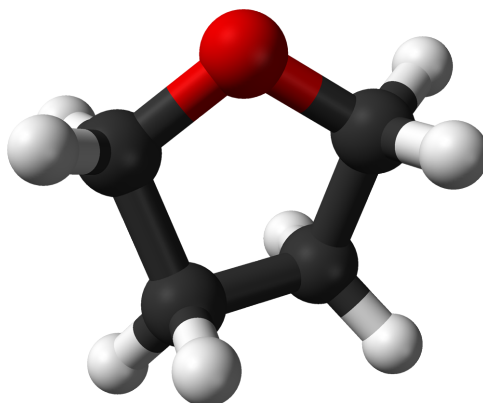


FIGURA 4.7: Molécula de THF

La molécula de tetrahidrofurano (THF), de fórmula C_4H_8O , pertenece al grupo de simetría C_2 . Otras características físicas importantes son el momento dipolar de valor 1.63 D y un umbral de ionización de 9.74 eV. Se usa habitualmente como sustituto de las bases de ADN ante la imposibilidad de realizar experimentos directamente con estas molécula.

En esta sección se describe el trabajo de caracterización del THF para su inclusión en la base de datos del código LEPTS, con electrones incidentes de energías en el rango 1 eV-10 keV. Los datos, tanto experimentales como teóricos y bibliográficos, fueron publicados por Fuss et al. [120].

En la selección de los datos, cuando se disponía de más de un conjunto, se dio prioridad a los valores experimentales sobre los teóricos. Los datos incluidos en la base de datos y su origen son:

1. Secciones eficaces totales de los resultados experimentales de Fuss et al. [130] para energías entre 50 eV-5 keV, obtenidas en medidas de atenuación del haz de electrones en una cámara de interacción en la que se sitúa el gas de THF. El análisis de energías se realiza por la combinación de un espectrómetro hemiesférico y un detector de electrones. La incertidumbre total asociada a estos valores se sitúa por debajo de 5 % [127]. Para las energías más bajas, los datos se completaron con los resultados de Mozejko et al. [131].
2. Secciones eficaces integrales elásticas e inelásticas (ionización, excitación electrónica y rotacionales) y diferenciales elásticas: teóricas mediante cálculo IAM-SCAR.
3. Secciones eficaces diferenciales e integrales vibracionales se toman del trabajo experimental de Allan [132].

4. Secciones eficaces de ionización, entre 50 eV y 5 keV, medidas mediante la técnica de análisis de Time-Of-Flight (TOF) [130]. La incertidumbre de estas medidas se sitúa en $\sim 7\%$.
5. Secciones eficaces diferenciales inelásticas obtenidas a partir de las DCS elásticas de acuerdo a la aproximación presentada en la sección 3.4:

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE} \propto \left(\frac{d\sigma}{d\Omega} \right)_{el}^{1-\frac{\Delta E}{E}} \quad (4.2)$$

Los cálculos obtenidos de este modo son convertidos a valores absolutos a través de su normalización a la sección eficaz integral. Los resultados de esta aproximación para esta molécula, así como para metano y etileno [133], mejoran los alcanzados por la aproximación de *momento transferido* al compararse con valores experimentales. En la figura 4.8 se muestran los resultados en el caso de THF para energías incidentes de 15, 30 y 50 eV y $\Delta E = 6.45, 7.3, 8.1, 9.15$ y 10.5 eV en comparación con los datos experimentales obtenidos en la Universidad de Flinders.

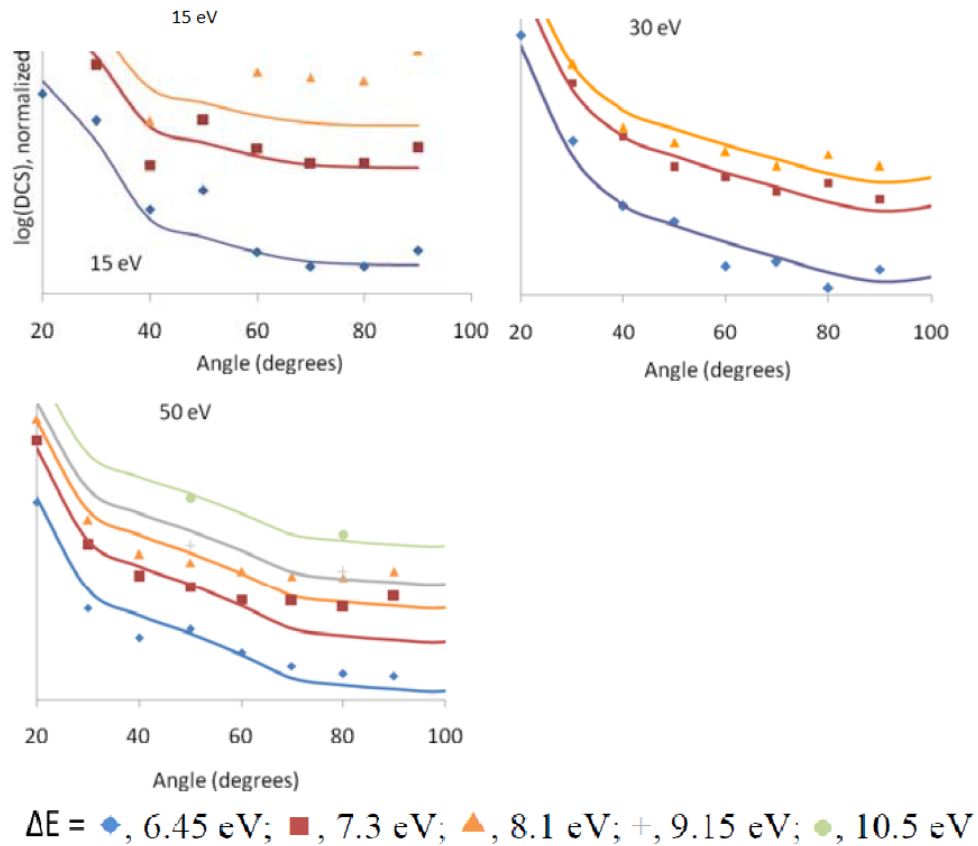


FIGURA 4.8: Comparación de DCS inelásticas según ecuación (3.21) y valores experimentales [120]

6. Las disociaciones neutras, definidas para $E > 15$ eV, se obtienen de la diferencia entre la TCS total y la suma de ICS (elásticas + vibracionales + rotacionales + ionización + excitación electrónica).
7. Los espectros de pérdida de energía (EEL's) fueron medidos en el rango 300 eV-1000 eV en el CSIC con la técnica descrita para la pirimidina (ver sección 4.1). A la vista de los resultados, se observa que no existen diferencias significativas en la distribución de la pérdida de energía (excitaciones electrónicas, ionización y disociación neutra), por lo que un único espectro es definido para estas altas energías, con un valor promedio de energía pérdida de $\overline{E}=26.7$ eV.
En la Universidad de Flinders (Australia) se obtuvieron los EEL para energías bajas (15-50 eV) y un rango angular de 15° - 90° . Los espectros incluyen pérdidas de energía hasta de 11 eV para incluir las tres bandas de estados Rydberg (I, II y III).

A modo de resumen, en el trabajo de Fuss et al. [120] pueden encontrarse en una tabla las secciones eficaces recomendadas totales e integrales elásticas, rotacionales, vibracionales, de excitación electrónica, ionización y disociación neutra, para energías en el rango 1- 10^4 eV. Las diferenciales elásticas se muestran gráficamente para varias energías incidentes que cubren todo el rango energético y las DCS inelásticas se pueden calcular con la ecuación 4.2.

4.3. Secciones eficaces totales en fenol

El fenol, cuya fórmula química es C_6H_5OH , en su forma pura a temperatura ambiente es un sólido cristalino de color blanco, con un punto de ignición a unos $80^\circ C$. El umbral de ionización se sitúa en 8.50 eV [134] y tiene un momento dipolar permanente de 1.22 D [135].

Se trata de un compuesto con numerosas aplicaciones tecnológicas [136] y que presenta, además, ciertas características que hacen que sea una molécula con interés para cálculos y medidas en el campo de las interacciones con electrones. Entre estas destacan: 1) es una molécula orgánica compleja pequeña, 2) tiene una densidad alta de estados excitados para energías de impacto muy bajas y 3) tiene momento dipolar permanente.

Las medidas experimentales de secciones eficaces totales que aquí se detallan formaron parte de una colaboración entre diferentes grupos de investigación con el objetivo de compararlas con las obtenidas con el modelo IAM-SCAR+rotaciones y con un cálculo teórico *ab initio* (Schwinger multichannel method with pseudopotentials [SMCPP] [81,

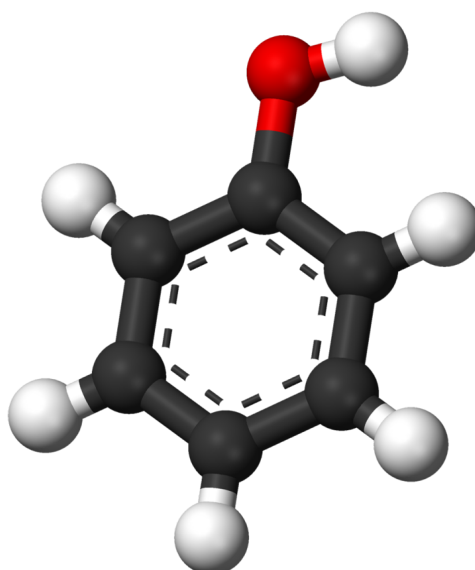


FIGURA 4.9: Molécula de fenol

82, 137, 138] + Beam-encounter-Bethe [BEB] para las ionizaciones [139]).

Existen diversos estudios que muestran que la aproximación IAM-SCAR (+rotaciones) para moléculas no polares (o polares) tiene buenos resultados al compararse con las secciones eficaces experimentales para energías superiores a 20 eV [140, 141, 142, 143, 144, 145]. Sin embargo, en algún caso, como en las moléculas CF_3 [146, 147] y $\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_2$ (1-4 dioxina) [148] esta aproximación no ha conseguido un buen acuerdo con los datos experimentales a energías incluso próximas a 50 eV.

Por otro lado, en moléculas con umbrales energéticos bajos de excitación, incluso despreciando el movimiento de los núcleos, la densidad de estados excitados electrónicamente es muy alta, especialmente a medida que crece la energía del electrón incidente. Por lo tanto, la configuración de canales abiertos debe truncarse para un cálculo con el método SMCPP. El acoplamiento multicanal en función de la energía incidente y el valor máximo del número cuántico momento angular incluido en el cálculo (l_{max}) son aspectos determinantes en los resultados del método.

4.3.1. Equipo de transmisión por confinamiento magnético

En las medidas de las TCS para energías en el rango 10-1000 eV se utilizó un equipo cuya funcionalidad está basada en el confinamiento magnético de un haz de electrones. Este aparato ha sido descrito en detalle anteriormente por Fuss et al. [140] y Sanz et al. [141]. Tiene tres zonas bien diferenciadas, conectadas a través de pequeños orificios y sometidas a campos magnéticos independientes (ver figura 4.10): región de emisión, región de colisión y región de análisis y detección. Las tres áreas están sometidas a un vacío

diferencial gracias a dos bombas turbomoleculares de ~ 450 l/s (Turbovac 450, Leybold Hareaus, Germany) y ~ 70 l/s (V-70, Varian, Italy), situadas en la zona de emisión y de detección, respectivamente. Con este diseño se alcanzan presiones $\sim 10^{-7}$ mbar en ausencia de haz y $\sim 10^{-6}$ mbar en modo de medida. Los electrones son generados

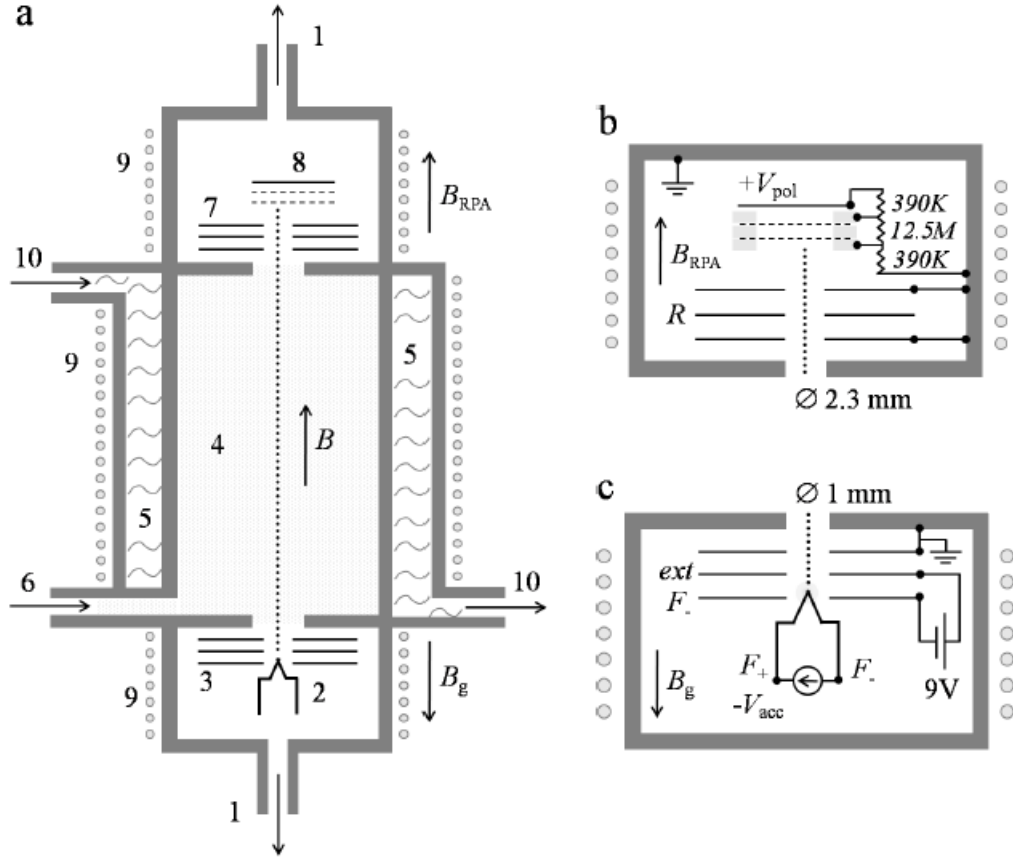


FIGURA 4.10: (a): Planta del aparato de dispersión de electrones por confinamiento magnético: 1 - bombas turbomoleculares de vacío, 2 - filamento emisor de electrones, 3 - electrodos extracción y aceleración, 4 - cámara de colisión, 5 - camisa de agua, 6 - entrada de gas, 7 - analizador de potencial de retardo (RPA), 8 - detector de electrones (placa de microcanal), 9 - solenoides, 10 - entrada / salida del líquido refrigerante. Las tres regiones (emisión de electrones, cámara de gas y detector) tienen bobinas magnéticas que producen los campos B_g , B y B_{RPA} , respectivamente. (b) y (c): Vista detallada y conexiones eléctricas de la región del analizador-detector y del cañón de electrones, respectivamente. (b) R , electrodo de retardo, V_{pol} - voltaje de polarización del ánodo del detector. (c) V_{acc} - tensión de aceleración, F_+ y F_- son los pines positivos y negativos del filamento emisor, ext - electrodo de extracción.

por emisión termoiónica en un filamento de tungsteno (AGAR A054) cuyos extremos están polarizados a F_+ y F_- y la punta situada entre el primer electrodo (repulsor) y el segundo (extractor) sometidos entre ellos a una diferencia de 9 V. Este sistema extractor de baja tensión está montado sobre una alta tensión negativa ($-V_{acc}$), de modo que los electrones alcanzan la zona de colisión, conectada a tierra, con una energía E_0 definida por la alta tensión al filamento.

La cámara de colisión tiene una longitud de 140 mm y un diámetro de 60 mm, ambas suficientemente grandes en comparación con las aberturas de entrada y salida, de diámetros de 1 y 2.3 mm respectivamente, para asegurar una presión constante en su interior. El gas fenol se introduce a través de una válvula de calentamiento (951-5106, Agilent Technologies, California) desde un contenedor metálico que se mantiene a una temperatura de unos 50 °C mediante calentadores de silicona. En principio, la pared de la cámara puede absorber parcialmente el calor disipado por las bobinas magnéticas a través de un circuito de refrigeración de agua y de este modo evitar la condensación del fenol en las paredes internas de la cámara de colisión. Además, la temperatura del depósito de fenol y de la cámara de colisión se mantuvieron a un mismo valor para asegurar la constancia de la presión en la cámara de colisión, que fue medida con un nanómetro absoluto de capacitancia (Baratron 627B, Alemania). La temperatura fue controlada con un termopar tipo-K en contacto con la pared interna de la cámara.

El campo magnético de la zona de emisión (B_g) está orientado de manera opuesta al campo principal (B) para reducir la divergencia angular del haz. El papel de este campo principal, de aproximadamente 0.2 T, es el de trasladar los electrones manteniendo toda la información relativa a la interacción (energía y ángulo) hasta su detección. Tras sufrir una colisión, en la que el electrón pasa de tener una energía E a otra E' , éste quedará confinado en un movimiento helicoidal de radiogiro $r = \frac{mv'_\perp}{qB}$, siendo $v'_\perp = v' \sin(\theta)$ la proyección perpendicular al campo magnético de la velocidad del electrón tras la interacción. Los electrones dispersados con $\theta > 90^\circ$ son reintroducidos en la cámara de colisión al ser reflejados por el electrodo de extracción.

En las condiciones del experimento, el radiogiro es < 1 mm alrededor del eje del equipo y $E'_\parallel = E' \cos^2(\theta)$ puede identificarse con la energía cinética en este mismo eje.

Finalmente, los electrones son seleccionados a través de un potencial de retardo ($-V_R$), de modo que solo aquellos con $E'_\parallel \geq eV_R$ serán transmitidos hacia el detector. El sistema detección (figura 4.10b) está formado por dos placas microcanal (MicroChannel Plate [MCP] Hamamatsu photonics, Japan) con una ganancia de 10^6 y un ánodo sometido a una caída de tensión de unos + 2000 V ($+V_{pot}$) que opera en modo *single-pulse counting*. Por cada electrón que alcanza los MCPs, se genera una cascada electrónica que es transformada, mediante un circuito preamplificador específicamente diseñado, a un pulso de altura ≥ 10 mV y ~ 5 μ s de anchura, lo que fija la máxima tasa de conteo en 10^4 pulsos por segundo. Los pulsos generados son tratados por un amplificador (2020, Canberra, Connecticut) operando en salida bipolar. La parte negativa de la señal es tratada por un sistema discriminador para eliminar ruido electrónico, de modo que se transfieren pulsos rectangulares de 5 V a una placa de adquisición (USB-6259, National Instruments, Texas) conectada a un PC, donde se ejecuta un programa en LabView (National Instruments) que registra y analiza la señal.

La resolución en energía de la medida se define como $\Delta E = e(V_{R,90} - V_{R,10})/2$, donde $V_{R,x}$ es el potencial de retardo que permite el paso del $x\%$ de los electrones transmitidos, determinado a partir de la curva de transmisión $I(V_R)$ en vacío. Otro método de obtener la resolución es a través de la FWHM de la derivada de $I(V_R)$. Ambos métodos dan resultados similares para este equipo en las condiciones de este experimento. La resolución energética depende, entre otros factores, del balance entre los campos magnéticos de la zona de emisión y de colisión, ya que esto afecta a la divergencia del haz primario.

El potencial de retardo se fija para determinar la *energía de corte* y en estas condiciones se obtienen los registros de intensidad transmitida en función de la presión del gas, que se mantuvo entre 0.2 y 4 mTorr, dependiendo de la energía, pero siempre asegurando que la atenuación es inferior al 50 % del haz incidente y de este modo limitar la probabilidad de dispersión múltiple.

4.3.2. Procedimiento de medida

La TCS experimental, σ_{exp} , se obtiene mediante ajuste exponencial de los datos medidos $(I[P])$, a la Ley de Beer-Lambert:

$$I = I_0 e^{-nl\sigma_{exp}} = I_0 e^{-Pl\sigma_{exp}/kT} \quad (4.3)$$

donde I es la intensidad medida a cada presión de gas P , I_0 es la intensidad en vacío, n es la densidad del gas fenol, $l=14.13$ cm es la longitud efectiva de la cámara de colisión, k es la constante de Boltzman y $T = \sqrt{T_c T_m}$ es la temperatura del gas calculada de acuerdo con el efecto de transpiración [149] entre el manómetro a una temperatura T_m y la cámara de colisión a T_c .

Antes de efectuar las medidas con fenol, se realizaron una serie de pruebas con argón, gas noble ideal para la caracterización de un equipo de medidas como este. Se midió la resolución energética del equipo a varias energías (figura 4.11 para 50 eV) y se comprobó que se obtenían ajustes exponenciales en presencia de gas (figura 4.12).

El procedimiento de medida seguido para la obtención de las TCS del fenol es el siguiente:

1. Estabilización de las temperaturas.
2. Menos de 10000 cuentas por segundo en el detector.
3. Ajuste de los campos magnéticos antes de introducir la muestra para tener la mejor resolución energética posible.

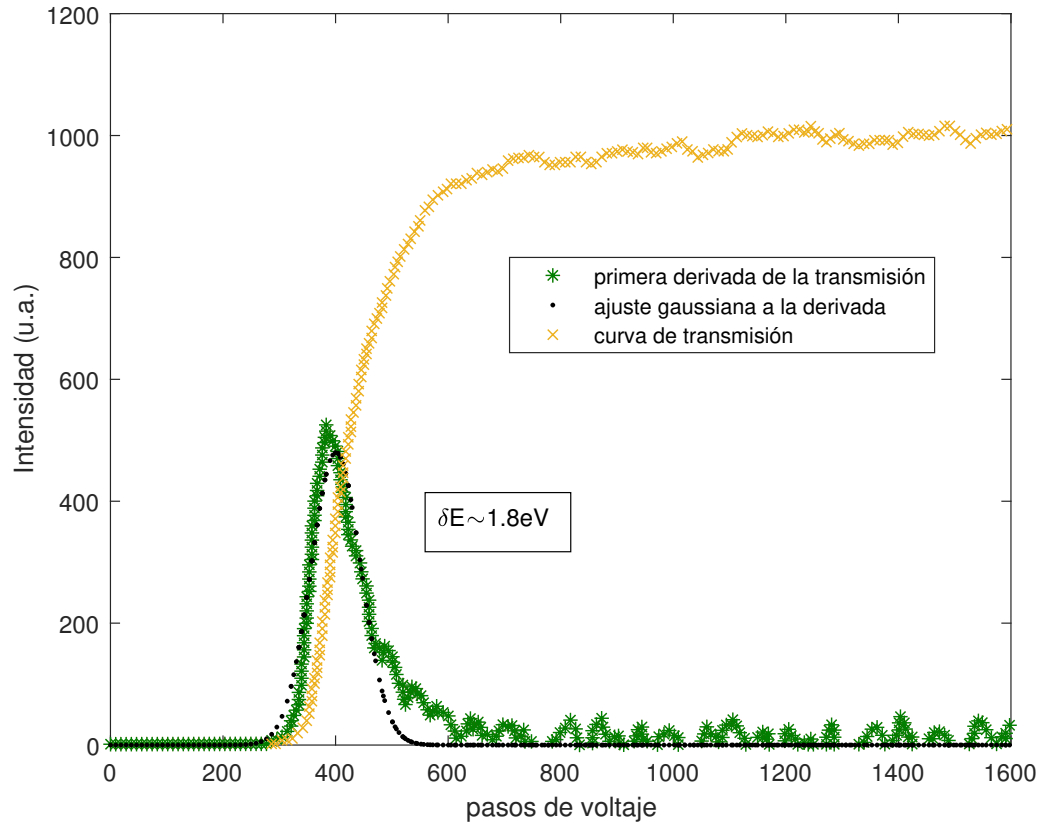


FIGURA 4.11: Curva de transmisión en vacío para 50 eV.

4. El punto de medida se fija para un valor del potencial de retardo tal que transmite el 85 % de la señal más energética de haz primario en vacío. Este criterio, definido en la puesta en marcha del equipo, atiende a criterios de reproducibilidad.
5. Para cada energía incidente (10-1000 eV) se adquirieron entre 7 y 10 curvas de atenuación, cada una de las cuales con entre 7 y 12 puntos.

4.3.3. Incertidumbres y aceptación angular

Para la estimación de la incertidumbre teórica se tiene en cuenta la repercusión en la sección eficaz total de las siguientes variables:

1. El exceso de gas en los orificios de entrada y salida de la cámara de colisión, ya que $\Delta l = 2.5$ mm; esto supone una incertidumbre ~ 1 % en el valor de la presión.
2. La medida de presión, con una precisión mejor que 0.5 % de acuerdo a sus especificaciones.

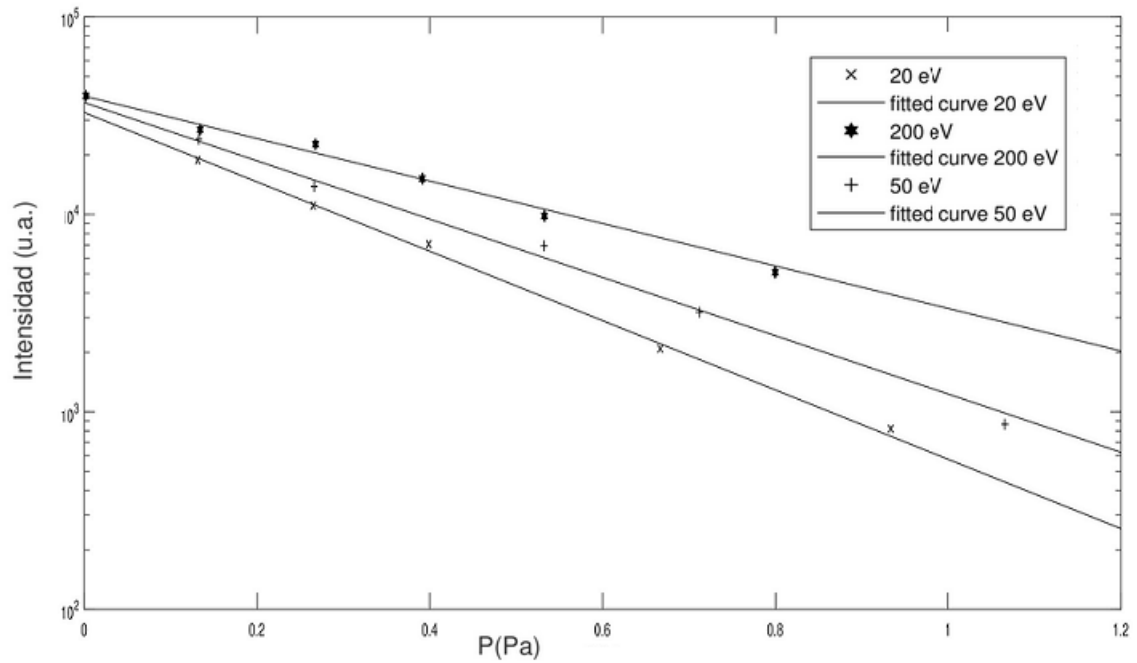


FIGURA 4.12: Ajustes de transmisión en argón para energías incidentes de 20, 50 y 200 eV. La gráfica se muestra en escala log-lineal.

3. La medida de la temperatura con un termopar de medida de incertidumbre de $\sim 1.5\%$, según especificaciones.
4. El voltaje aplicado al filamento, las características de la emisión termoiónica y las fuentes de tensión, suponen una incertidumbre $\Delta E \sim 1$ eV en la energía "verdadera" del haz. Para 10 eV, el impacto en la TCS puede alcanzar $\sim 5\%$, de acuerdo a la curva de TCS vs. E.

La cota superior en la incertidumbre teórica para las TCS se puede fijar en 10% y a este valor se suma en cuadratura la incertidumbre estadística obtenida de la reproducibilidad experimental. Esta variable incluye aspectos como la estabilidad en la emisión del filamento, estabilidad en la temperatura, fluctuaciones electrónicas e incertidumbre asociada al ajuste de las curvas de atenuación.

Además de la incertidumbre teórica mencionada, la dependencia angular experimental, $\delta\theta$, es otro aspecto limitante en la precisión de los resultados finales. Un aparato como el que aquí se ha descrito no puede diferenciar, sin un tratamiento posterior, entre electrones que no han sufrido interacciones y aquellos que han sufrido dispersiones elásticas, vibracionales o rotacionales que han alcanzado el detector. Debido al confinamiento magnético, cualquier electrón con una velocidad en el eje paralelo al campo magnético suficiente para vencer el potencial de retardo será registrado, por lo que la señal transmitida será mayor que la buscada. Analizando las colisiones elásticas, el ángulo mínimo que el detector es capaz de diferenciar entre electrones dispersados y no dispersados,

puede relacionarse con resolución energética δE [140]

$$\delta\theta = \sin^{-1} \sqrt{\delta E/E_0} \quad (4.4)$$

donde E_0 es energía inicial. Por lo tanto, teniendo en cuenta este efecto, tanto para dispersiones cercanas a $\theta = 0$ como para las retrodispersiones próximas a $\theta=180^\circ$, esta corrección puede escribirse como:

$$\sigma \sim \sigma_{exp} + \sigma_{forw} \quad (4.5)$$

$$\sigma_{forw} = 2\pi \left(\int_0^{\delta\theta} \frac{d(\sigma_{el} + \sigma_{rot} + \sigma_{vibr})}{d\Omega} \sin\theta d\theta + \int_{180-\delta\theta}^{180} \frac{d(\sigma_{el} + \sigma_{rot} + \sigma_{vibr})}{d\Omega} \sin\theta d\theta \right) \quad (4.6)$$

En nuestro cálculo no se tiene en cuenta la contribución de las excitaciones vibracionales, ya que, aunque dependiente de la resolución energética, su contribución es $\leq 1\%$ [140, 141, 150]. Las DCS elásticas y rotacionales se obtienen de cálculos con IAM-SCAR. Las interacciones de tipo dipolar, como las rotacionales, tienen una componente muy marcada hacia ángulos pequeños lo que hace que, para moléculas polares como el fenol, su corrección sea incluso más crítica que para colisiones elásticas.

En el cuadro 4.3 se muestran los resultados de las TCS para e-fenol en estado gaseoso, en el rango de energías iniciales 10-1000 eV. También se muestran las variables más importantes incluidas para el cálculo.

$E_0(eV)$	$\sigma_{exp}(10^{-16}cm^2)$	Reprod. (%)	$\delta E(eV)$	$\delta\theta(^{\circ})$	$\sigma_{forw}(10^{-16}cm^2)$	$\sigma(10^{-16}cm^2)$
10	34.8	12	3.5	36.3	18.0	52.8
15	36.8	7	1.8	20.3	12.3	49.1
20	30.6	8	2.2	19.4	11.5	42.1
30	30.1	5	2.0	15.0	7.72	37.8
40	31.2	8	2.3	13.9	6.95	38.2
50	29.9	12	1.8	10.9	5.43	35.2
70	25.1	8	2.8	11.5	4.88	30.0
100	23.7	2	2.2	8.5	4.15	27.9
150	18.5	6	2.0	6.6	3.12	21.6
200	18.1	6	2.2	6.0	2.58	20.7
300	14.5	6	1.9	4.6	2.04	16.5
500	9.7	6	2.7	4.2	1.51	11.2
700	8.7	4	2.3	3.3	1.24	9.9
1000	5.9	3	2.4	2.8	0.97	6.9

CUADRO 4.3: Secciones eficaces totales en fenol. E_0 es la energía incidente, σ_{exp} es la TCS experimental para fenol, Reproducibilidad=($100 \times$ desviación típica/ σ_{exp}), δE y $\delta\theta$ son la resolución energética y aceptación angular definidas en la ecuación 4.4, σ_{forw} es la corrección por dispersiones no discriminadas y σ es la TCS para fenol.

En la figura 4.13 se muestran los resultados experimentales de este trabajo, junto con los cálculos teóricos así como con datos experimentales en benceno [151, 131], al tratarse de

una molécula similar y la ausencia de otros datos experimentales para fenol. El benceno difiere del fenol en un átomo de hidrógeno que se ha sustituido por un grupo hidroxilo.

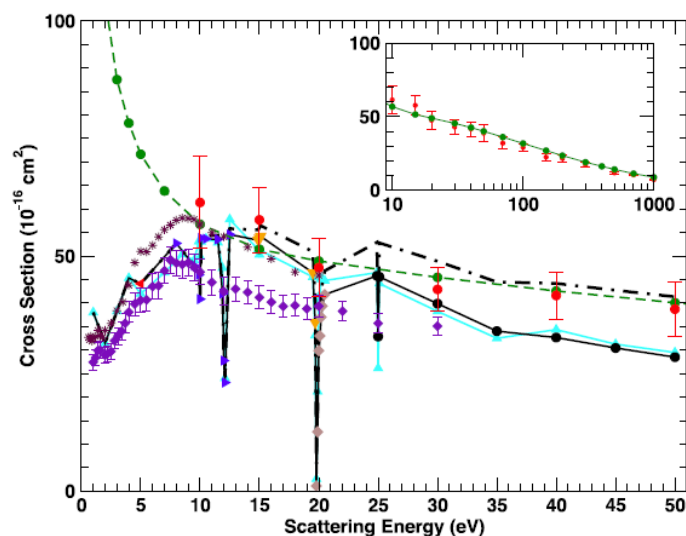


FIGURA 4.13: TCS en fenol en el rango 0-50 eV. Triángulos arriba (cyan): SMCPP 1ch-sep (elástico); línea negra continua: SMCPP; línea discontinua negra: TCS con SMCPP TCS + ionización con la aproximación BEB; línea discontinua verde con círculos: TCS calculados con IAM-SCAR; diamantes violetas, estrellas marrones, y círculos rojos: medidas experimentales en benceno [131, 151] y los datos experimentales de este trabajo. El recuadro muestra las TCS teóricas con IMAS-SCAR y los resultados experimentales.

4.3.4. Discusión de los resultados

Como puede observarse en el cuadro 4.3, los datos de resolución energéticas son bajos en comparación con los valores típicos que suelen obtenerse en este tipo de experimentos. Por otra parte, los valores de reproducibilidad logrados tampoco fueron los más idóneos. Ambos efectos suponen un aumento de la incertidumbre, que en este caso podemos establecer entre 8-16 % dependiendo de la energía. Probablemente, debido a las propiedades de condensación del fenol y a la cercanía entre las zonas de emisión y de colisión, pudo haber algo de fenol fuera de la zona de colisión.

En relación con las TCS, existe una buena coincidencia (compatible con las incertidumbres) entre los valores experimentales y los teóricos obtenidos tanto con SMCPP+ BEB (10-50 eV) como con el modelo IAM-SCAR (10-1000 eV). Como puede observarse en la figura 4.13, para energías por debajo de 5 eV, los cálculos con SMCPP no muestran el incremento característico de las moléculas polares ya en sus cálculos no se incluye el potencial dipolar de largo alcance. Las TCS experimentales son incluidas en el cálculo de LEPTS para definir el recorrido del electrón antes de cada interacción; además, su

valor es importante, en relación a la coherencia de la suma de todas las integrales.

En cuanto a las DCS elásticas, existen diferencias, especialmente en ángulos pequeños, entre los valores obtenidos con IAM-SCAR y los calculados por SMCPP así como con los experimentales en benceno [152]. En la figura 4.14 se muestran para energías 15-40 eV los resultados obtenidos por IAM-SCAR, SMCPP en diferentes aproximaciones de acoplamiento multicanal (n° de canales abiertos: 1, 3, 8, 13, 23 y 33), medidas experimentales en benceno [152] y un cálculo previo con el método variacional iterativo Schwinger (SVIM) [153] en benceno. La corrección por interferencia (ver 3.2.2), no implementada en el momento de este cálculo, acercaría las DCS elásticas de IAM-SCAR (+I) a los de SMCPP, al menos en energías > 20 eV [70]. En todo caso, el método *ab initio* de Schwinger va perdiendo precisión a medida que aumenta la energía incidente al tener que incluir más valores del momento angular en el desarrollo en ondas parciales. Por otro lado, IAM-SCAR pierde fiabilidad a medida que disminuye la energía y los detalles de la estructura molecular se hacen más necesarios. En el rango de 20-40 eV ambas aproximaciones compiten como modelos de cálculo.

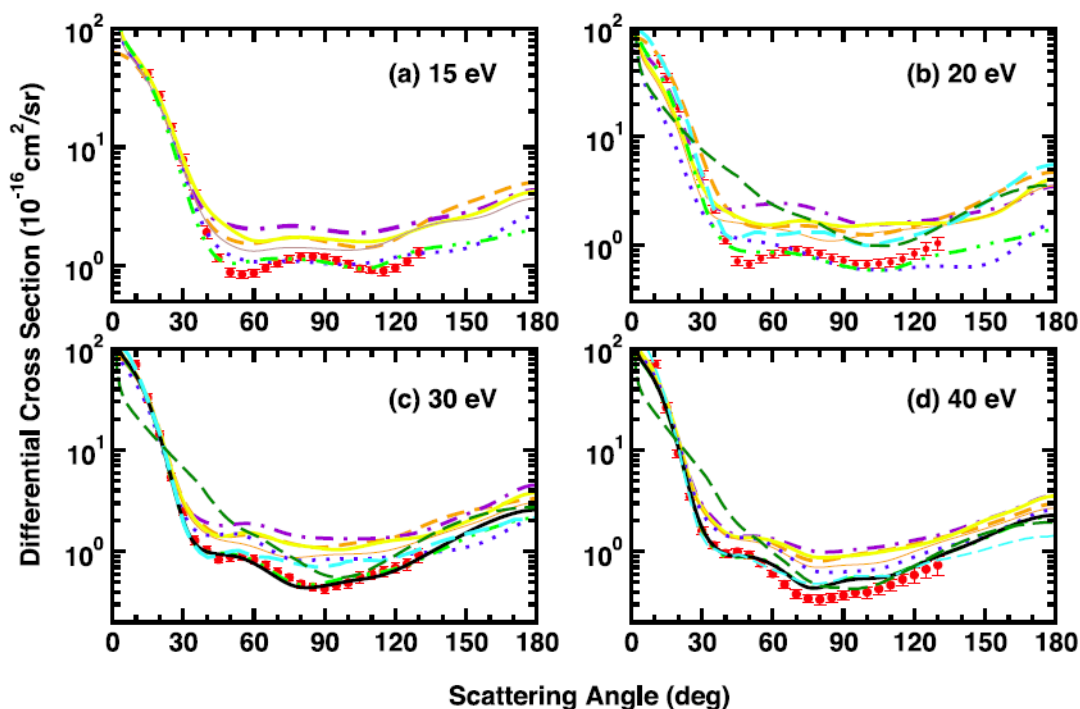


FIGURA 4.14: DCS elásticas en fenol para energías incidentes de 15, 20, 30 y 40 eV. Círculos rojos: datos experimentales [152], línea naranja discontinua: SMCPP [154] con 1 canal abierto, línea violeta discontinua: SMCPP(1) en fenol para 1 canal abierto, línea amarilla: SMCPP(3), línea naranja: SMCPP(8), línea azul punteada: SMCPP(13), línea verde discontinua y punteada: SMCPP(23), línea negra continua: SMCPP(33), línea verde discontinua: IAM-SCAR, línea cían discontinua: cálculo SVIM en benceno [153]

4.4. Nuevo diseño del equipo de transmisión por confinamiento magnético

4.4.1. Descripción del equipo

Como se ha visto en el caso del fenol en la sección anterior, la resolución energética obtenida en las medidas de las TCS fue superior a la esperada para el tipo de equipo utilizado. Una posible explicación fue la existencia de fenol en zonas cercanas a la emisión, ya que a temperatura ambiente el material solidifica. En la figura 4.15 se puede observar la curva de transmisión obtenida en las medidas con fenol para electrones de 10 eV, cuya resolución alcanzó un valor de 3.5 eV.

Alejar la cámara de colisión de la zona de emisión es una medida que debe mejorar

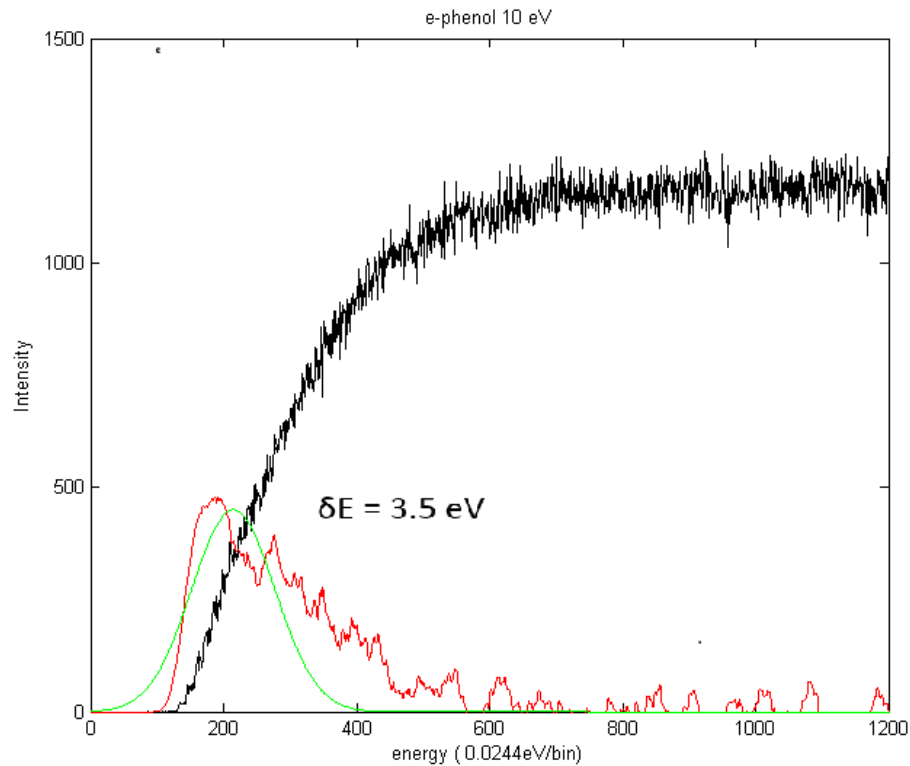


FIGURA 4.15: Curva de transmisión para electrones de 10 eV en fenol con $\delta E \sim 3.5$ eV.

las condiciones experimentales, y por este motivo se incorporó al equipo del CSISC el diseño de Surko et al. [155, 156] para confinamiento magnético de positrones. Se añade una "trampa de enfriamiento" entre las zonas de emisión y de colisión con el doble objetivo de alejarlas y de mejorar la resolución energética experimental. Pese a que algunos grupos experimentales han incorporado esta idea para positrones [157, 158, 159], su aplicación a los electrones es una novedad. Otro elemento diferencial de este desarrollo es la

implementación de una técnica de transmisión por haz pulsado, ya probada en algunos prototipos previos [140, 141, 160].

La trampa de enfriamiento (Gas Trap, GT) es una celda de N_2 que permite, mediante múltiples colisiones, reducir la energía de los electrones hasta valores ~ 100 meV. En realidad, con este diseño, más que alejar el filamento de la zona de interacción, lo que se hace es aislar las zonas.

La figura 4.16 muestra un esquema del nuevo equipo. En comparación con el diseño

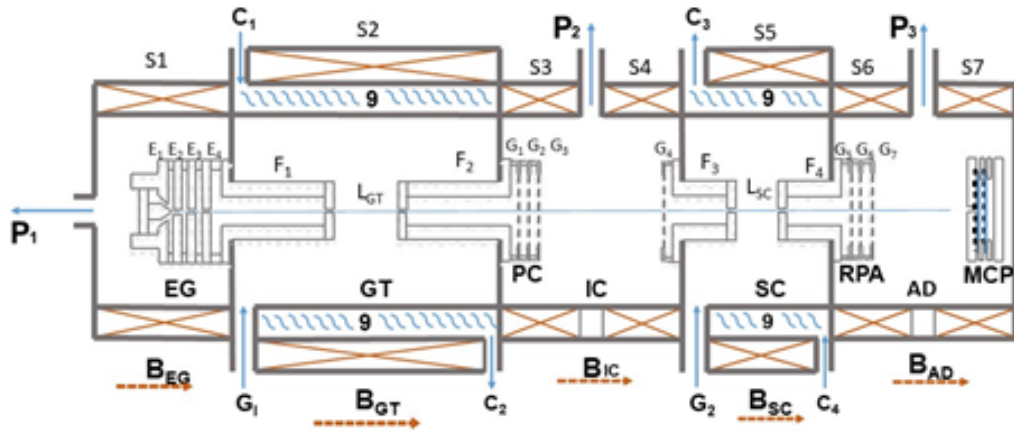


FIGURA 4.16: Esquema del nuevo diseño para el equipo de transmisión por confinamiento magnético. EG: electron gun (fuente de electrones), GT: gas trap (trampa de gas), IC: interface chamber (cámara intermedia), SC: scattering chamber (cámara de colisión) y DA: detector area (área de detección)

previo, puede observarse que el equipo pasa de 3 a 5 áreas diferenciadas, entre las que se establece un vacío diferencial mediante 3 turbo-bombas, P1, P2 y P3, con una capacidad de 80 l/s la primera y 300 l/s las otras dos.

El área de emisión de electrones (EG) consta del filamento (AGAR A054) y cuatro electrodos (E1, E2, E3 y E4). Según se aprecia en la figura 4.16, la punta del filamento se sitúa entre las placas repulsora (E1) y extractora (E2), con tensiones negativas V_a (~ -20 V) y V_e (ligeramente menos negativa que V_a), respectivamente. La intensidad de electrones que se transmite se controla a través de E3, mientras que la energía cinética con la que alcanzan la cámara de enfriamiento (GT) está dada por la diferencia de tensión entre E1 y E4, $V_a - V_{GT}$, ya que la placa E4 está conectada a GT.

La longitud efectiva de la trampa es 60 mm, sensiblemente menor que sus dimensiones externas, ya que queda definida por la extensión de la zona uniforme (± 2.5 %) del

campo magnético B_{GT} . La trampa funciona con gas de N_2 a una presión de 60 mTorr. Los electrones son forzados a alcanzar la trampa con una energía cinética ~ 7 eV, ya que en este rango de energía tienen una sección eficaz de interacción alta con las moléculas de nitrógeno [161]. Durante un periodo de tiempo de ~ 90 ms, quedan atrapados por una barrera de potencial (V_p) y son sometidos a una pérdida continua de energía mediante colisiones con las moléculas del gas. Posteriormente, un pulso de tensión de ~ 50 ms de duración (generador DEI PVM-4210) cambia V_p , permitiendo la salida de un haz pulsado de electrones. V_p se aplica sobre el electrodo G2 de la cámara intermedia (IC). G4, en contacto con la cámara de colisión (SC) se sitúa a V_{SC} , de modo que los electrones alcanzan la cámara de colisión con una energía cinética incidente dada por $V_{GT} - V_{SC}$.

En la cámara de colisión se añade otra mejora respecto del diseño previo. Al igual que en la cámara GT, aquí se reduce también la longitud efectiva a 40 mm al quedar limitada la zona de interacción a la extensión de la zona con campo magnético uniforme ($\pm 2.5\%$). Debido a estas mejoras, en este nuevo diseño, todos los campos magnéticos están orientados en el mismo sentido. Los campos B_{EG} y B_{IC} , de unos 50 Gauss, tienen como objetivo confinar al haz tras su extracción y guiarlo, respectivamente. Los campos en la trampa y en la zona de colisión, de aproximadamente 1000 G, son los campos magnéticos principales del equipo.

Como consecuencia del voltaje aplicado al filamento y de la emisión termoiónica, la dispersión en energía de esta emisión primaria alcanza ~ 1 eV. Sin embargo, con este nuevo diseño se puede mejorar hasta alcanzar resoluciones energéticas del orden de 100-200 meV. Para lograr estos valores, se debe optimizar el valor de presión de la trampa para reducir al máximo la dispersión energética de los electrones salientes. Como se puede observar en la figura 4.17, para una presión de 60 mTorr, prácticamente todos los electrones que salen de la trampa (y alcanzan el detector en este caso a no haber gas en la cámara de colisión) tienen una energía definida por la diferencia de voltaje entre cámaras.

Las condiciones de este equipo permiten, además, fijar el potencial de corte en un valor más alto que en el diseño previo. De este modo, se reduce la probabilidad de que se transmita un electrón que haya sufrido una colisión. El límite del valor de corte lo determina la funcionalidad del equipo y, en este caso, se puede situar en el voltaje que reduce a un 25 % el valor de transmisión máximo.

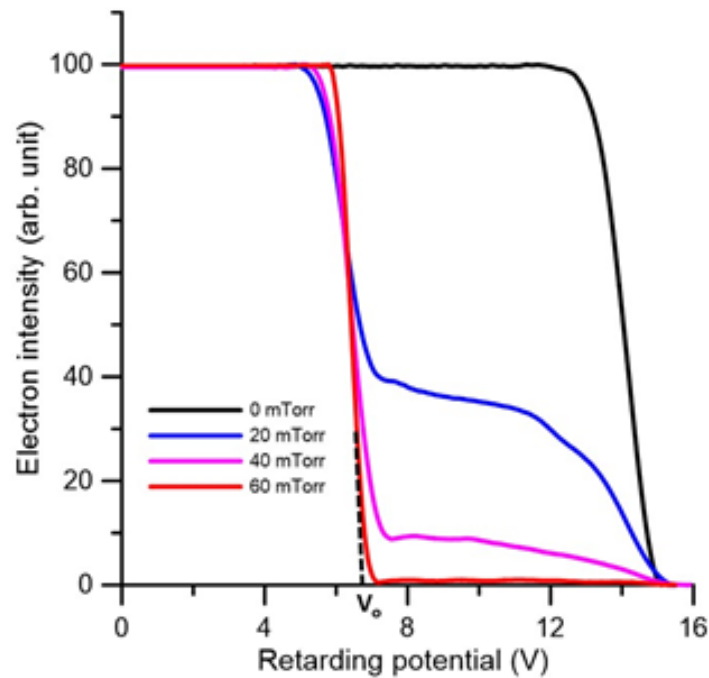


FIGURA 4.17: Curvas de transmisión para distintos valores de presión de N_2 en la cámara de enfriamiento.

4.4.2. TCS con N_2

Como estudio de evaluación del sistema se utilizó el mismo gas de N_2 en la cámara de interacción para energías incidentes 1-11.6 eV. Las incertidumbres estadísticas de estas medidas fueron $< 4\%$. Sumada esta componente al resto de variables (medida de la temperatura, medida de presión y ajustes matemáticos) se tiene un límite de 5 – 6 % para la incertidumbre.

En el cálculo de las TCS se incluye la corrección por electrones dispersados, pero medidos de acuerdo al procedimiento descrito en la sección 4.3. De nuevo, para esta corrección se desprecian las colisiones vibracionales mientras que la contribución de las elásticas se obtiene de las DCS previamente calculadas con IAM-SCAR+I. En el caso de la molécula de N_2 , como no tiene momento dipolar permanente, sólo intervienen en este efecto las colisiones elásticas.

Los datos de TCS obtenidos son comparados con los medidos por Szmytkowski y Maciag [162] y con los recomendados de Itikawa [161]. Como puede visualizarse en la figura 4.18, la coincidencia de los datos obtenidos con los otros valores experimentales es buena; las diferencias se sitúan por debajo de un 3 % para $E > 3$ eV y $\sim 7\%$ para energías menores.

Las medidas de Szmytkowski y Maciag no se realizaron en un equipo de transmisión por confinamiento magnético. Por lo tanto, el efecto residual, o error sistemático, asociado

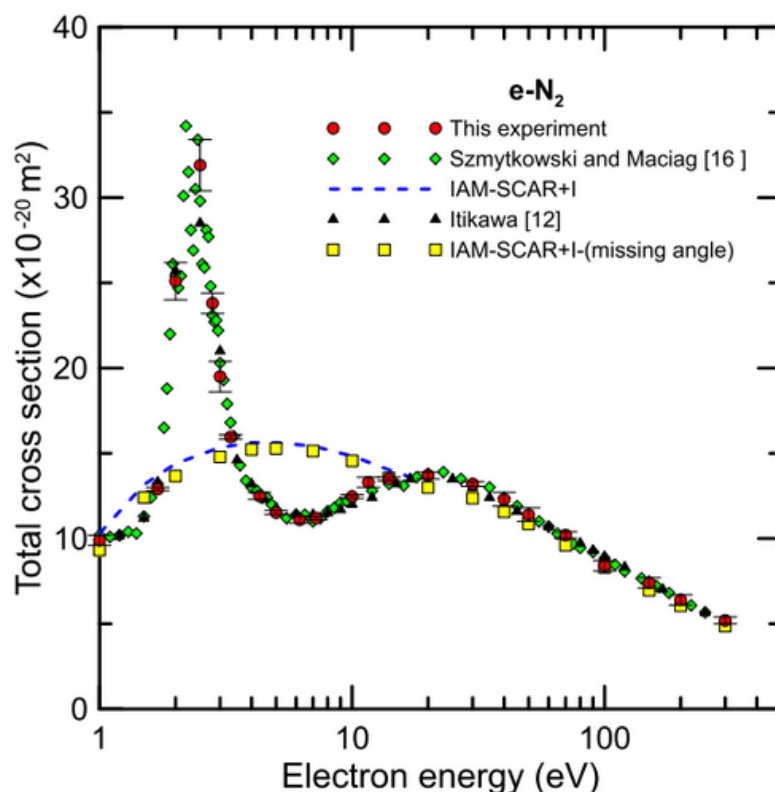


FIGURA 4.18: TCS de N_2 . Se incluyen datos experimentales y calculados con IAM+SCAR+I con y sin corrección por aceptación angular. También se incluyen los datos experimentales de Szmytkowski y Maciag [162] y los recomendados de Itikawa [161].

a la aceptación angular debe ser sustancialmente menor o inexistente. La buena coincidencia entre experimentos indica la ausencia de tal desviación sistemática en la medida de las TCS a partir de experimentos de transmisión por confinamiento magnético. Obviamente, este acuerdo no será tan bueno en el caso de moléculas polares. En este caso, además de contribuir a este efecto las secciones eficaces de excitación rotacional, las secciones eficaces elásticas tienen mayor tendencia a crecer a ángulos menores. En la figura 4.18 también se incluyen los cálculos de las TCS por IAM-SCAR +I. Este método de cálculo, como ya se ha comentado, no tiene en cuenta de manera explícita la estructura molecular y solo su geometría, por lo que para energías <15 eV aparecen diferencias importantes con los datos experimentales. Nótese que el efecto de las resonancias en el rango de 2-3 eV está perdido en el cálculo.

Referencias

- [32] H. Nikjoo y D.T. Goodhead. "Track structure analysis illustrating the prominent role of low-energy electrons in radiobiological effects of low-LET radiations." En: *Phys. Med. Biol.* 36 (1991), págs. 229-238.
- [70] F. Blanco y G. García. "Interference effects in the electron and positron scattering from molecules at intermediate and high energies". En: *Chemical Physics Letters* 635 (2015), págs. 321-327.
- [81] K. Takatsuka y V. McKoy. "Extension of the Schwinger variational principle beyond the static-exchange approximation". En: *Phys. Rev. A* 24 (1981), págs. 2473-2480.
- [82] K. Takatsuka y V. McKoy. "Theory of electronically inelastic scattering of electrons by molecules". En: *Phys. Rev. A* 30 (1984), págs. 1734-1740.
- [109] H. Nikjoo y col. "Track-structure code in radiation research." En: *Radiat. Meas.* 41 (2006), págs. 1052-1074.
- [119] M. J. Berger, J. Coursey y M. Zucker. *Technical Report NISTIR 4999 (National Institute of Standards and Technology)*. 2009.
- [120] M. C. Fuss y col. "Electron interactions with tetrahydrofuran". En: *Journal of Physics: Conference Series* 373 (2012), pág. 012010.
- [125] D. T. Goodhead. "Energy deposition stochastics and track structure: What about the target?" En: *Radiat. Prot. Dosimetry*. 122 (2006), págs. 3-15.
- [126] "Computational chemistry comparison and benchmark database. <http://cccbdb.nist.gov/>". En: ().
- [127] A. Willart y col. "Inelastic scattering and stopping power for electrons in O_2 and O_3 at intermediate and high energies, 0.3–5 keV". En: *Chemical Physics Letters* 375 (2003), págs. 39-44.
- [128] D. B. Jones y col. "Low-energy electron scattering from pyrimidine: Similarities and differences with benzene". En: *Chemical Physics Letters* 535 (2012), págs. 30-34.
- [129] I. Linert y col. "Cross sections for ionization and ionic fragmentation of pyrimidine molecules by electron collisions". En: *Eur. Phys. J. D* 66 (2012), págs. 20-29.
- [130] M. C. Fuss y col. "Electron-scattering cross sections for collisions with tetrahydrofuran from 50 to 5000 eV". En: *Phys. Rev. A*. 80 (2009), pág. 052709.
- [131] P. Mozejko y col. En: *Physics Rev A* 74 (2006), pág. 012708.
- [132] M. Allan. "Absolute angle-differential elastic and vibrational excitation cross sections for electron collisions with tetrahydrofuran". En: *J. Phys. B* 40 (2007), págs. 3531-3544.

- [133] M. C. Fuss y G. García. “Comunicación personal”. En: (2012), págs. –.
- [134] *The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)*. <https://www.cdc.gov/niosh/>
- [135] David R. Lide. “CRC Handbook of Chemistry and Physics, 79th ed.” En: *CRC Press* (1998).
- [136] R. F. C. Neves y col. “Differential cross sections for electron impact excitation of the electronic bands of phenol.” En: *J. Chem. Phys.* 142 (2015), pág. 104305.
- [137] S. dos Santos, R. F. da Costa y do N. Varela M.T. “Low-energy electron collisions with glycine”. En: *J. Chem. Phys.* 136 (2012), pág. 084307.
- [138] R. F. da Costa, F. J. da Paixão y M. A. P. Lima. “Electron-impact excitation of H₂: minimal orbital basis for single configuration interaction”. En: *Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* 37 (2004), págs. L129-L135.
- [139] Yong-Ki. Kim y M. E. Rudd. “Binary-encounter-dipole model for electron-impact ionization”. En: *Phys. Rev. A* 50 (1994), págs. 3954-3967.
- [140] M. C. Fuss y col. “Total electron-scattering cross sections from pyrimidine as measured using a magnetically confined experimental system”. En: *Phys. Rev. A* 88 (2013), pág. 042702.
- [141] A. G. Sanz y col. “An investigation into electron scattering from pyrazine at intermediate and high energies”. En: *J. Chem. Phys.* 139 (2013), pág. 184310.
- [142] H. Kato y col. “Elastic cross sections for electron scattering from GeF₄: predominance of atomic-F in the high-energy collision dynamics.” En: *J. Chem. Phys.* 136 (2012), pág. 134313.
- [143] H. Kato y col. “A study of electron interactions with silicon tetrafluoride: elastic scattering and vibrational excitation cross sections.” En: *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* 45 (2012), pág. 095204.
- [144] M. C. Fuss y col. “Current prospects in Low Energy Particle Track Simulation for biomedical applications.” En: *Appl. Rad. Isot.* 83 (2014), págs. 159-164.
- [145] M. Hoshino y col. “Cross sections for elastic scattering of electrons by CF₃Cl, CF₂Cl₂, and CFCI₃.” En: *J. Chem. Phys.* 138 (2013), pág. 214305.
- [146] R. Brunton y col. En: *Chem. Phys. Lett.* 55 (2013), págs. 568-569.
- [147] R. Brunton y col. “Differential cross sections for low-energy elastic electron scattering from the CF₃ radical”. En: *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* 46 (2013), pág. 245203.
- [148] P. Palihawadana y col. “A joint theoretical and experimental study for elastic electron scattering from 1,4-dioxane.” En: *J Chem Phys* 139 (2013), pág. 014308.

- [149] M. Knudsen. "Eine Revision der Gleichgewichtsbedingung der Gase. Thermische Molekularstromung". En: *Ann. Physik* 336 (1909), págs. 205-229.
- [150] M. J. Brunger y S. J. Buckman. "Electron-molecule scattering cross-sections .I . Experimental techniques and data for diatomic molecules". En: 357 (2002), págs. 215-458.
- [151] O. Sueoka. "Total cross section measurements for positron and electron scattering on benzene molecules". En: *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* 21 (1988), págs. L631-L635.
- [152] H. Cho y col. "Elastic electron scattering from C₆H₆ and C₆F₆". En: *J. Phys. B: At., Mol. Opt. Phys.* 38 (2001), págs. 1019-1038.
- [153] G. L. C. de Souza y col. "Theoretical investigation on electron scattering by benzene in the intermediate-energy range". En: *Chem. Phys.* 393 (2012), págs. 19-24.
- [154] E. M. de Oliveira y col. "Shape resonance spectra of lignin subunits". En: *Phys. Rev. A* 86 (2012), 020701(R).
- [155] T. Murphy y C. M. Surko. "Positron trapping in an electrostatic well by inelastic collisions with nitrogen molecules". En: *Phys. Rev. A* 46 (1992), págs. 5696-5705.
- [156] S. J. Gilbert y col. "Creation of a monoenergetic pulsed positron beam". En: *Appl. Phys. Lett.* 70 (1997), págs. 1944-1946.
- [157] D. B. Cassidy y col. "Accumulator for the production of intense positron pulses." En: *Rev. Sci. Instrum.* 77 (2006), pág. 073106.
- [158] J. P. Sullivan y col. "A positron trap and beam apparatus for atomic and molecular scattering experiments." En: *Rev. Sci. Instrum.* 79 (2008), pág. 113105.
- [159] J. R. Danielson y col. "Plasma and trap-based techniques for science with positrons". En: *Rev. Mod. Phys.* 87 (2015), págs. 247-306.
- [160] A. I. Lozano y col. "Low energy electron transport in furfural". En: *Eur. Phys. J D* 139 (2017), págs. 226-233.
- [161] Y. Itikawa. "Cross Sections for Electron Collisions with Nitrogen Molecules". En: *J. Phys. Chem. Ref. Data* 35 (2006), págs. 31-53.
- [162] C. Szmytkowski, M. Krzysztof y G. Karwasz. "Absolute electron-scattering total cross section measurements for noble gas atoms and diatomic molecules". En: *Phys. Script.* 54 (1996), págs. 271-280.

Capítulo 5

Aplicaciones en casos clínicos

Como se ha comentado reiteradamente a lo largo de esta memoria, existe evidencia experimental de que los electrones con energías inferiores incluso al umbral de excitación electrónica del ADN pueden generar daño en esta molécula [3, 4, 5]. Estos electrones son creados en el paso de la radiación primaria (partículas cargadas o fotones) por el cuerpo humano. En el caso de fotones, los electrones se generan en interacciones fotoeléctricas, Compton o de creación de pares para energías suficientemente altas. Estos electrones generan, a su vez, muchos otros de baja energía en sus interacciones. Por lo tanto, se hace necesaria una descripción física de las interacciones de los electrones, en un amplio rango energético, en medios biológicos independientemente del tipo de partícula primaria incidente. Sin embargo, históricamente solo los eventos ionizantes han sido considerados como inductores de daño.

Los tratamientos radioterápicos se calculan en términos de dosis absorbida, cuyo valor queda razonablemente descrito a través de la cuantificación de las ionizaciones. No obstante, como se ha descrito en el capítulo 2, existen dudas razonables sobre el papel de esta magnitud en relación al daño biológico. Incluso podemos preguntarnos si este daño se correlaciona mejor con la energía impartida en un volumen [8, 32] o con el número de interacciones [163] que tienen lugar en él.

El objetivo de este capítulo es evaluar en situaciones clínicas una simulación a escala molecular como la que LEPTS realiza. Los elementos característicos de este simulador del transporte de la radiación han sido descritos en el capítulo 3, pero conviene volver a recordar algunos puntos importantes:

1. Además de las ionizaciones y excitaciones electrónicas, en la simulación se incluyen las excitaciones vibracionales y rotacionales, las interacciones resonantes disociativas de tipo electron-attachment y las disociaciones neutras.

2. Los datos físicos que alimentan LEPTS son obtenidos (medidos, calculados o de la bibliografía) en función del tipo de interacción y/o del rango energético para poder simular el transporte hasta la termalización de los electrones.
3. Las secciones eficaces de interacción teóricas no se obtienen dentro del marco de primera aproximación de Born.

Se evalúan tres situaciones clínicas seleccionadas por sus diferentes emisiones primarias. En primer lugar, se consideran dos tipos de fuentes de braquiterapia: semillas de baja tasa de dosis de ^{125}I y una fuente de alta tasa de dosis de ^{192}Ir . El ^{125}I tiene una emisión de fotones de baja energía (~ 30 keV), mientras que la emisión fotónica más energética del ^{192}Ir es de unos 600 keV. Finalmente, el estudio se completa con un haz de electrones en el rango energético de radioterapia.

El estudio se realiza en agua líquida, comparándose los datos en términos de energía impartida obtenidos de: simulación con LEPTS, Sistema de Planificación (SP) y medidas experimentales. Además, y como parte fundamental del trabajo, se realiza una evaluación de la dosis absorbida como magnitud adecuada para describir el daño por radiación, a partir del análisis de interacciones a escala molecular.

La medida de la dosis absorbida en el ámbito hospitalario se realiza de acuerdo al principio de Bragg-Gray [164]. Básicamente, la carga recogida en una cámara de ionización es transformada a dosis en agua a través de un factor de calibración y de una corrección para haces diferentes de ^{60}Co , que es la energía de referencia. La teoría se aplica indistintamente a haces primarios de fotones o electrones, ya que, de acuerdo al fundamento de esta teoría, las ionizaciones en la cavidad se deben a trazas de electrones generados en el exterior. El factor de corrección por energía se obtiene a partir de la razón de los poderes de frenado másicos (o de los coeficientes másicos de absorción de energía para fotones \sim keV) agua-aire para el cobalto y el haz medido.

Por otro lado, los sistemas de planificación utilizan diferentes aproximaciones para el cálculo, dependiendo fundamentalmente de si son fotones o electrones primarios de haces externos o fuentes de braquiterapia.

A partir del balance energético en cada interacción, LEPTS puede calcular la energía depositada en un volumen. Eligiendo un volumen suficientemente grande en el que promediar esta información se puede comparar la energía impartida al volumen con la dosis absorbida calculada por el SP o medida con cámara de ionización. Es importante señalar que las interacciones y balances energéticos se calculan a escala nanométrica (atómico-molecular), aunque el análisis se realice en volúmenes macroscópicos. Existen diferencias a nivel fundamental entre los tres métodos de obtención de dosis que podrían dar lugar a distintos resultados.

La aportación energética de las colisiones diferentes a ionizaciones y excitaciones electrónicas es muy pequeña.

Por otro lado, únicamente LEPTS es capaz de distinguir el tipo de interacciones que han tenido lugar. A través de este estudio se puede conocer si la variación en el espectro de electrones (primarios y secundarios) con la profundidad en condiciones clínicas da lugar a diferentes proporciones entre tipos de colisión en función de la zona de irradiación. Independientemente del tipo de partícula primaria, son los electrones los que depositan energía en el medio, así como los inductores del daño molecular. Por lo tanto, dependiendo del espectro de los electrones, las probabilidades de los diferentes canales de interacción cambian, especialmente en el rango de las energías bajas.

La energía impartida en cada volumen de análisis se puede descomponer en una suma de contribuciones que provienen de las ionizaciones y excitaciones electrónicas, del resto de interacciones inelásticas (excitaciones vibracionales, excitaciones rotacionales, electron-attachment y disociación neutra) y de las termalizaciones. En las simulaciones por Montecarlo, la energía de corte y los procesos definidos determinarán los resultados finales. En términos de energía, la componente asociada a las termalizaciones puede "esconder" información relevante a nivel molecular.

Aunque en términos de energía transferida, no son esperables diferencias importantes debido a estas variables (al menos en fotones), a priori no puede asegurarse lo mismo a nivel de daño molecular, siendo este el concepto fundamental del análisis.

Conocer el impacto real de las interacciones en daño biológico queda fuera del alcance de este trabajo. Sin embargo, sí se puede analizar su relación con la dosis absorbida, estudiando la proporcionalidad de las interacciones poco energéticas con esta magnitud a diferentes profundidades en cada situación clínica.

5.1. LEPTS en agua

El medio elegido en todos los casos es agua líquida. Esta molécula, de fórmula H_2O , se forma mediante enlaces covalentes de los átomos de hidrógeno con el átomo de oxígeno. Pertenecce al grupo de simetría molecular C_{2v} y tiene un momento dipolar de 1.85 D.

El agua líquida es el medio biológico considerado como referencia en el campo de las radiaciones con uso médico. Los electrones son creados de manera abundante, tanto a partir de la ionización molecular directa o a través de las que sufren las especies secundarias. Independientemente de la energía inicial, en las colisiones ionizantes se genera gran cantidad de electrones de energías bajas (< 100 eV). A su vez estos nuevos electrones tienen una alta probabilidad de ionizar o excitar las moléculas de agua. Por lo tanto, es fundamental una buena caracterización de las interacciones e-molécula en energías inferiores a 100 eV. En este rango energético, las colisiones elásticas son las dominantes por lo que es también necesario un modelo preciso de estas interacciones. En cuanto a

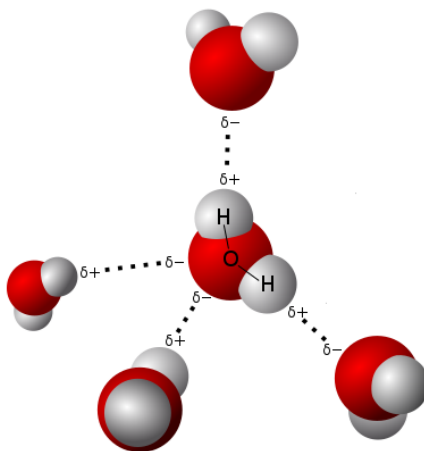


FIGURA 5.1: Moléculas de agua

la relación entre ionizaciones y excitaciones electrónicas, estas últimas se dan para electrones con energías entre el límite inferior y 100 eV aproximadamente, mientras que las ionizaciones se producen desde su umbral en adelante. En el caso de haces de fotones, éstos generan fotoelectrones que son generadores de nuevos electrones de baja energía. Para la simulación en agua líquida en LEPTS, las TCS provienen de datos experimentales tomados de Jones et al. [165] en el rango (0.03–5.4 eV) y de Szmytkowski [166] para energías intermedias (5–80 eV). Desde 50 a 5000 eV se obtienen de medidas en diseños de transmisión como el presentado en el capítulo 4. Estos valores se usan como referencia, ya que determinan la suma de todas las ICS.

Las ICS de ionización también se obtienen de medidas en las que se combinan experimentos de haz cruzado con un espectrómetro por *tiempo de vuelo* [58]. Estas secciones eficaces de interacción son fundamentales, ya que para energías superiores a 50 eV representan el 80 % de las interacciones inelásticas totales.

Las ICS y DCS elásticas (figura 5.2), las ICS rotacionales y las ICS inelásticas se calculan con IAM-SCAR+I.

Las DCS para colisiones inelásticas se obtienen a partir de la ecuación (3.24), de modo que para cada energía incidente se obtiene un conjunto de distribuciones angulares inelásticas en función de la energía transmitida ΔE (figura 5.3).

En cuanto a los espectros de pérdida de energía, se utiliza una distribución para energías superiores a 100 eV y otra entre 40 y 100 eV. Por debajo de 40 eV, el rango angular se divide en 4 regiones, definidas en 10°, 50° y 80°, en las que se promedian los espectros. De esta manera puede mantenerse la incertidumbre total en aproximadamente un 10 % [167].

Los datos para las excitaciones vibracionales [168, 169] y de tipo electron-attachment [170] se obtienen de los valores de referencia del trabajo de Itiwaka y Mason [171]. En ambos casos se trata de datos experimentales.

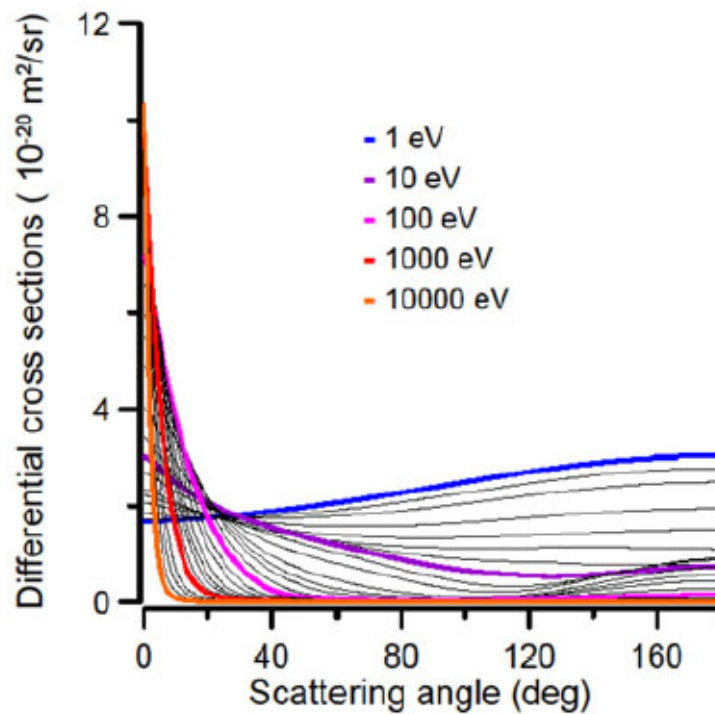


FIGURA 5.2: DCS elásticas para colisiones electrón-molécula de agua. Imagen tomada de [7]

En el modelo teórico se calculan colisiones e-e, de modo que las excitaciones vibracionales y de tipo electron-attachment quedan excluidas. Por tanto, si a las ICS inelásticas calculadas se restan las ICS de ionización, las excitaciones electrónicas y las excitaciones rotacionales, obtenemos la ICS de disociaciones neutras. Al comparar estos valores con las secciones eficaces experimentales [172, 173], estas últimas son mayores en el rango de las bajas energías. Esta diferencia se explica porque parte de las disociaciones neutras experimentales provienen de estados excitados electrónicos que el cálculo ha contabilizado como tales en las secciones eficaces. Teniendo esto en cuenta, ambos métodos son consistentes.

5.2. Estudio con semillas de ^{125}I

En esta sección evaluamos el caso real de un tratamiento de cáncer de próstata con semillas de ^{125}I . El método seguido para esta evaluación incluye:

1. Medida del espectro de emisión de una semilla en sus dos ejes de simetría para obtener un espectro promedio
2. Comparación de la dosis absorbida en profundidad entre medida, SP y LEPTS.

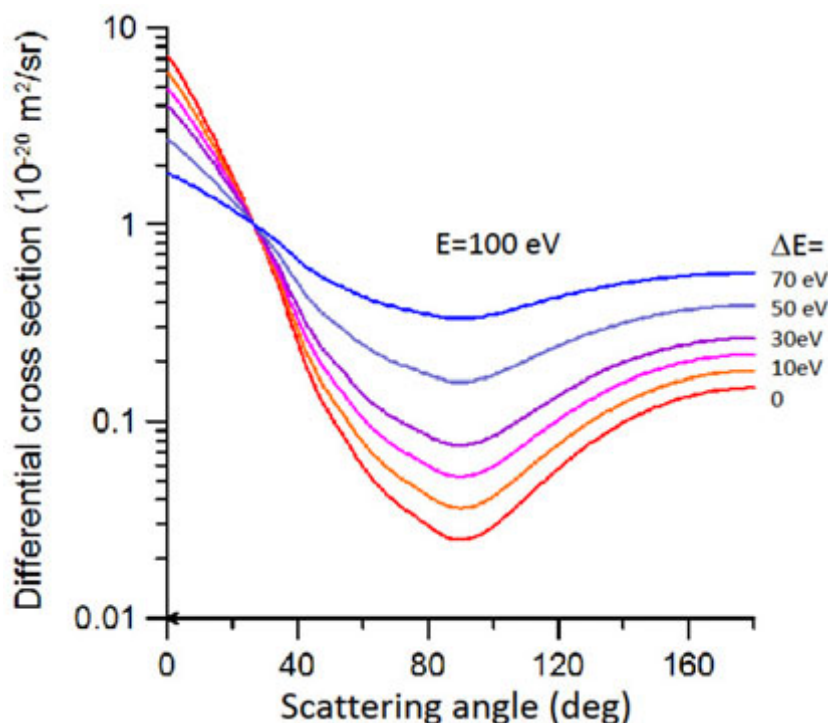


FIGURA 5.3: DCS inelásticas en vapor de agua, para electrones incidentes de 100 eV, generadas con la aproximación $\frac{d\sigma(E)}{d\Omega} \propto \left(\frac{d\sigma(E)}{d\Omega}\right)_{el}^{1-\frac{\Delta E}{E}}$. Imagen tomada de [7]

3. Simulación en LEPTS y evaluación en 9 puntos anatómicos de un tratamiento real. Los puntos, en los que se centran los volúmenes de análisis, son representativos de áreas anatómicas sometidas a diferentes regímenes de irradiación. Los volúmenes son esferas de radio 1 mm.

5.2.1. Definición de la semilla

El ^{125}I puro decae vía captura electrónica al primer estado excitado de ^{125}Te (figura 5.4). La desexcitación al estado fundamental se efectúa vía fotón γ (7%) o vía conversión interna (93%). En el último caso, se produce la emisión de rayos X característicos. La vida media de este isótopo es de 59.46 días. En promedio se emiten 1.4 fotones por desintegración, con una energía máxima de 38 keV y media de 28.1 keV. Los electrones emitidos tienen una energía máxima de 35 keV y son filtrados por el encapsulamiento de la fuente.

La semilla utilizada en este trabajo es el modelo Symmetra I25.S06 de Eckert & Ziegler y su detalle puede verse en la figura 5.5. El núcleo radiactivo se compone de un cilindro de Al_2O_3 de 2.88 gcm^{-3} de densidad que contiene plata yodada de manera uniforme. Un marcador de oro de densidad de 19.32 gcm^{-3} situado el centro de la cápsula permite

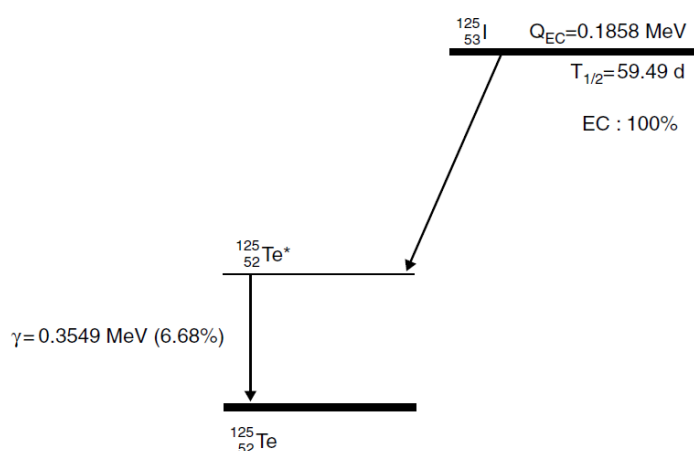
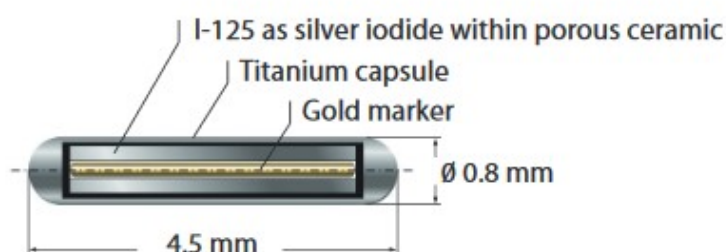
FIGURA 5.4: Espectro de desintegración de ^{125}I 

FIGURA 5.5: Cápsula de la semilla I25.S06

su localización radiográfica. La cápsula consiste en un tubo de 0.05 mm de titanio con una densidad de 4.54 g cm^{-3} .

5.2.2. Espectro de emisión de la cápsula

Para poder simular la emisión final de la cápsula, se obtuvo su espectro de acuerdo a sus dos ejes de simetría. Estas medidas se realizaron en el Departamento de Física de los materiales en la Facultad de Ciencias Físicas de la UNED (Madrid), con un detector de Si(Li) con una resolución en energía de $\sim 1 \text{ keV}$. Además, se verificó la absorción por la propia cápsula de toda emisión electrónica mediante la interposición de un filtro.

Las medidas se realizaron a diferentes distancias para comprobar su consistencia, alcanzándose más de 10^6 cuentas en el pico más intenso para cada adquisición.

La figura 5.6 muestra el espectro de emisión promediado en su orientación paralela y perpendicular a la superficie detectora. El gráfico está normalizado al pico I-K_α , que es el más intenso.

Las emisiones obtenidas fueron los picos Ag-K_α , Ag-K_β , I-K_α , I-K_β y I-K_γ , así como

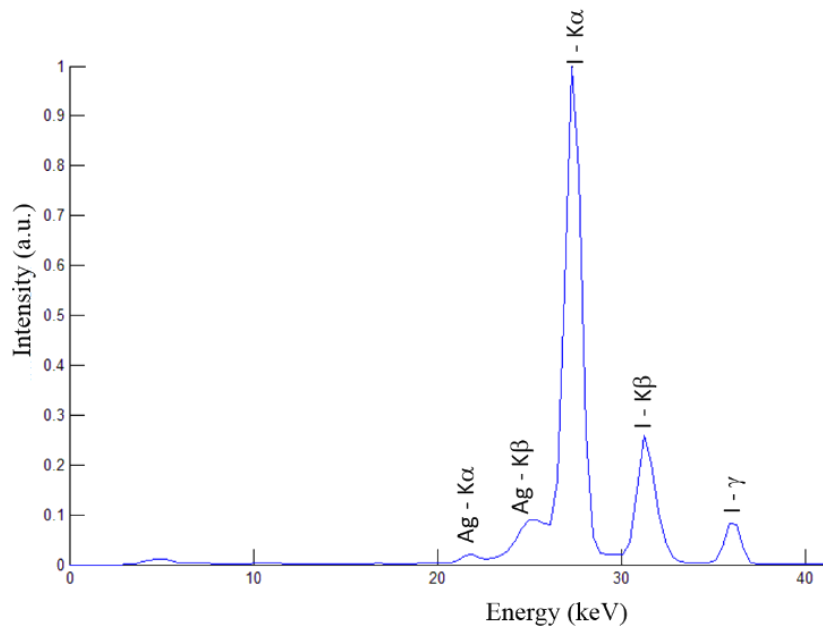


FIGURA 5.6: Espectro de emisión de la cápsula de la semilla I25.S06

una débil señal en torno a 5 keV, que se corresponde con la emisión fluorescente del titanio. Los valores que se introdujeron en la simulación LEPTS se muestran en el cuadro 5.1.

Pico	Intensidad relativa	Energía (keV).
Ti	0.01	4.8
Ag- K_{α}	0.02	21.9
Ag- K_{β}	0.09	25.0
I- K_{α}	1	27.3
I- K_{β}	0.25	31.2
I- K_{γ}	0.08	35.9

CUADRO 5.1: Intensidades relativas de emisión de la semilla de ^{125}I modelo I25.S06

Este espectro difiere de manera significativa en la intensidad de la línea de emisión Ag- K_{α} del espectro publicado por Nath y Chen [174], medido solo a 90° . El valor obtenido es un orden de magnitud mayor que el reportado por Nath. No obstante, como el número de fotones por desintegración es el mismo, 1.45 [175], el efecto final es una redistribución de fotones entre líneas de emisión, que debido a la proximidad entre energías, no es de esperar que tenga un impacto importante en los cálculos. Por otra parte, la cápsula absorbe todos los electrones generados o emitidos internamente.

5.2.3. Comparación de la dosis absorbida en profundidad para una semilla

Se compara la dosis absorbida en profundidad en agua líquida calculada por LEPTS y SP y la obtenida experimentalmente. Los tres métodos presentan incertidumbres finales del orden de $\sim 10\%$.

5.2.3.1. Sistema de Planificación

El SP (PSID v5.03 [Eckert & Ziegler]) calcula la dosis de acuerdo al procedimiento establecido en el protocolo TG43 [176]. Este protocolo asume que el medio es agua líquida en condiciones de dispersión completa. Además, para el cálculo se utilizan tablas de tasa de dosis relativas previamente calculadas en un código Montecarlo de propósito general. La expresión matemática del TG43 en su aproximación más avanzada para la tasa de dosis absorbida en agua es

$$\dot{D}(r, \theta) = S_k \Lambda \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} g_L(r) F(r, \theta) \quad (5.1)$$

donde S_k es el *air-kerma strength* de la fuente y es igual producto de la tasa de kerma en aire por la distancia al cuadrado ($S_k = \dot{K}_l l^2$), Λ convierte la tasa de dosis en aire a agua para $r=r_0=1$ cm y $\theta=\theta_0=90^\circ$, $G(r, \theta)$ es una función geométrica para una fuente con geometría cilíndrica, $g_L(r)$ es la función radial que cuantifica la dependencia con r para θ_0 y $F(r, \theta)$ se conoce como función de anisotropía y permite calcular la dependencia angular para cada distancia r . El sistema de coordenadas (r, θ) en relación a la cápsula se muestra en la figura 5.7.

Como se ha comentado, tanto la función radial como la de anisotropía se calculan previamente con códigos Montecarlo de propósito general; en el caso de esta semilla los datos fueron obtenidos por Hedtjarn et al. [177]. En ambas funciones, la dependencia pura con la distancia (equivalente cilíndrica a la dependencia con el inverso del cuadrado de la distancia para fuentes puntuales) se elimina, ya que se calcula de manera explícita con la función geométrica. Esto permite que ambas funciones pueden interpolarse linealmente y que el efecto de la distancia, de alto gradiente, se calcule de manera analítica.

En el cálculo de Hedtjarn et al., que se usa indirectamente en el SP, se aplica un código de MC para transporte de fotones, es decir, no se tiene en cuenta el efecto del transporte de los electrones. Este código simula la absorción fotoeléctrica seguida de rayos X característicos de las capas K y L, fundamentalmente del oro, así como dispersión coherente

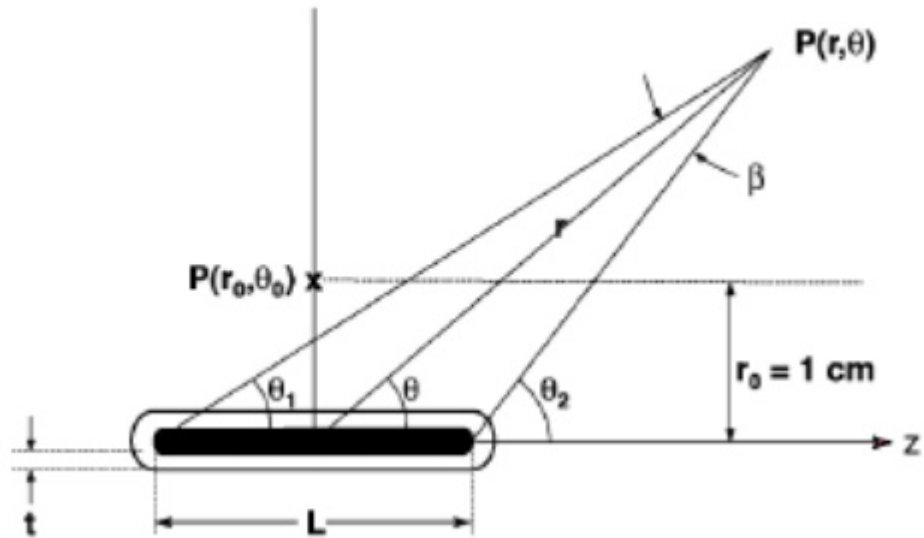


FIGURA 5.7: Sistema de coordenadas del TG43

e incoherente. El espectro primario de fotones se toma del Informe 58 de NCRP [178]. Además, la dosis absorbida se supone igual al kerma de colisión como consecuencia del equilibrio electrónico.

El S_k de la fuente fue promediado entre el valor certificado por la empresa suministradora, con una incertidumbre de 4.5 % y el medido por una cámara de ionización modelo SourceCheck (PTW, Alemania) y un electrómetro UnidosE (PTW, Alemania) de incertidumbre global 4 %; el valor obtenido fue $S_k = 2.483 \pm 0.124$ U, con 1 U = 1 $\mu\text{Gy/h}$ a 1 m.

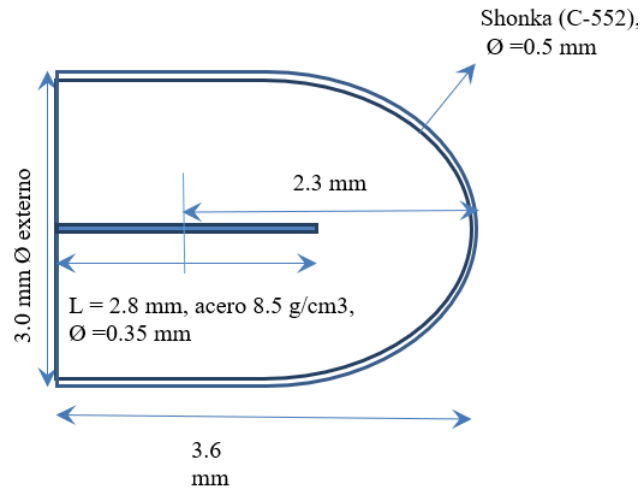
La incertidumbre de estos cálculos en el rango de esta energía es $\sim 8\%$, de acuerdo al trabajo de DeWerd et al. [179].

5.2.3.2. Medida de dosis

La dosis absorbida se obtuvo también a partir de medidas de ionización realizadas en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid). Para ello se utilizaron dos cámaras de ionización: una modelo CC01 de IBA (ver figura 5.8) y otra Semiflex de PTW, de volúmenes nominales de 0.01 y 0.125 cm^3 respectivamente. En principio el uso de la primera cámara es más adecuado, debido a su menor volumen en un campo de irradiación de alto gradiente de ionización ($> 10 - 15\%/\text{mm}$). No obstante, a partir de profundidades superiores a 23 mm se utilizó la cámara de 0.125 cm^3 debido a que la señal recogida por la CC01 era del orden del fondo. Los electrómetros utilizados fueron el modelo Max4001 (Standard Imaging, USA) para la cámara de IBA y el modelo UnidosE (PTW, Alemania), para



(a) Fotografía



(b) Dimensiones y materiales

FIGURA 5.8: Cámara de ionización CC01 (IBA)

la Semiflex. Las medidas se realizaron en carga acumulada, con resoluciones de 0.01 pC para ambos electrómetros.

La cámara de medida y la semilla se colocaron en una cuba de agua líquida 3D RFA300 (Scanditronix, Suecia), que habitualmente se utiliza en las medidas de caracterización y control de los aceleradores lineales de electrones de radioterapia. La precisión en la distancia fuente-cámara se estimó en $\pm 5\%$.

Para obtener la dosis absorbida a partir de la ionización medida se sigue el procedimiento habitualmente utilizado en los hospitales cuando se mide con cámara de ionización cilíndrica [175], fundamentado en la teoría de la cavidad de Bragg-Gray [180]. Sin embargo, el electrodo central de acero de la cámara CC01 hace que la idealización de un volumen de aire rodeado de agua se aleje de la realidad de este caso. Debe incluirse, por tanto, un factor de corrección adicional debido a la generación de carga por efecto fotoeléctrico en el metal.

La dosis absorbida en agua para la energía $Q(=^{125}\text{I})$ a partir de un factor de un factor de calibración N_{w,Q_0} para la energía del $Q_0(=^{60}\text{Co})$ (certificado en un Laboratorio

Secundario de Calibración) se puede escribir como

$$D_{w,Q} = M_Q N_{w,Q_0} f (1 - g_\alpha)_{Q_0}^Q \left[\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\alpha,w} \right]_Q^{Q_0} \left(\prod_i k_i \right)_{Q_0}^Q \quad (5.2)$$

donde M_Q es la carga recogida en la cámara de ionización, N_{w,Q_0} es el factor de calibración ionización-dosis para ^{60}Co , f es el factor que tiene en cuenta el efecto del electrodo central, g_α es la fracción de energía perdida en aire (α) en forma de bremsstrahlung, $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\alpha,w}$ es el ratio aire-agua del coeficiente másico de absorción en energía y $\left(\prod_i k_i \right)$ es el factor de perturbación global para la conversión de kerma en aire a dosis absorbida en agua debido a desviaciones respecto de la situación teórica descrita en modelo.

El valor de la carga fue corregido para tener en cuenta el decaimiento de la fuente, tiempo de integración y los cambios de la masa de aire en el volumen de la cámara al estar expuesta a las condiciones ambientales de presión y temperatura. Sin embargo, no se aplicó ninguna corrección ni por polaridad ni por recombinación de carga. Esto queda justificado porque el signo de la tensión de polarización de la cámara es el mismo que en procedimiento de calibración (y no corregido por el laboratorio) y por la baja tasa de ionización en la cámara, respectivamente.

Finalmente, al no disponer ni estar en la bibliografía los factores de perturbación para esta cámara y esta energía, el factor se iguala a uno y se incrementa la incertidumbre global. Para calcularla, se incluyen todas las contribuciones significativas: estadística, de posicionamiento de la cámara en relación a la fuente, factor de calibración en ^{60}Co , factor de conversión entre energías ^{125}I - ^{60}Co y los factores de perturbación. Al sumar todos ellos en cuadratura se obtiene una incertidumbre para la obtención experimental de la dosis absorbida de la semilla en agua de $\sim 12\%$.

En la cuadro 5.2 se incluyen todos los valores utilizados en el cálculo y su procedencia.

	Valor	Fuente
N_{w,Q_0}	$3.20 \times 10^9 \text{ Gy/C}$	Certificado en Laboratorio Secundario
f	0.3	[181]
$g_{\alpha,Q}$	0	[175]
g_{α,Q_0}	0.00315	[175]
$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\alpha,w,Q}$	0.987	[175]
$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_{\alpha,w,Q_0}$	0.898	[175]
$\left(\prod_i k_i \right)_{Q_0}$	1	-
$N_{w,Q}$	$8.76 \times 10^8 \text{ Gy/C}$	Calculado

CUADRO 5.2: Valores y fuentes bibliográficas para el cálculo experimental de las dosis absorbida en agua para ^{125}I

En cada posición de la cámara se adquirieron al menos 5 medidas de 5-10 minutos cada una.

5.2.3.3. Simulación LEPTS de una semilla

Para esta simulación, la semilla se define como un cilindro de 0.8 mm de diámetro y 4 mm de longitud, y los fotones son emitidos de manera isotrópica desde la superficie de la cápsula de acuerdo al espectro promedio. En cada punto de interés, se centra una esfera de 1 mm de radio. Para alcanzar una buena estadística, cada simulación finaliza cuando se producen 1000 eventos fotoeléctricos en la esfera y se realizan 1000 simulaciones. Este proceso se repite para cada esfera de evaluación. En estas condiciones, la incertidumbre estadística para la determinación de la dosis absorbida es $< 1\%$. No obstante, la mayor contribución a la incertidumbre en este cálculo proviene de los datos de entrada. Esta incertidumbre puede situarse en $\sim 10\text{-}15\%$ para las ICS inelásticas y los espectros de pérdida de energía.

En la figura 5.9 se muestran los resultados de la dosis absorbida en agua calculada por los tres métodos para distancias al centro de la cápsula entre 5 mm y 6 cm.

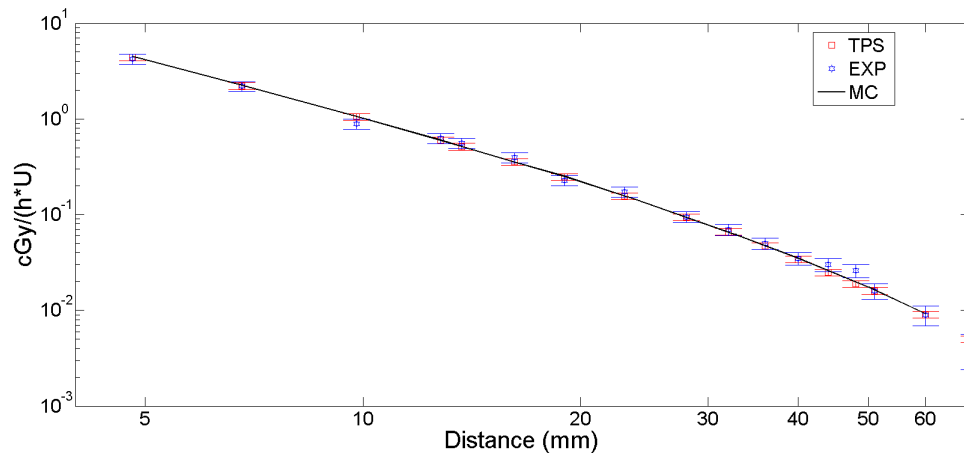


FIGURA 5.9: Comparación de la tasa de dosis absorbida por unidad de S_k para diferentes profundidades ($r, \theta = 90^\circ$) en agua para el sistema de planificación (TPS), medidas experimentales (EXP) y LEPTS (MC). Se incluyen también las barras de error del cálculo del SP y de las medidas experimentales.

El acuerdo entre los cálculos de LEPTS y el SP en el rango 15-40 mm es excelente, con diferencias $< 1\%$. Fuera de este rango de distancias, las desviaciones entre los dos métodos de cálculo son $\sim 3\%$. Los datos experimentales coinciden con los cálculos dentro de un $5\text{--}10\%$, lo que es compatible con las incertidumbres. Aunque LEPTS y SP utilizan modelos de cálculo intrínsecamente diferentes (SP no tiene en cuenta el transporte de

electrónico), no son esperables diferencias apreciables en el cálculo de la dosis absorbida ya que los electrones secundarios producidos por los fotones del ^{125}I tienen un rango en agua, calculado en la aproximación CSDA (Continuous Slowing Down Approximation), $< 3 \times 10^{-2}$ mm.

5.2.4. Evaluación a nivel molecular de un tratamiento

Los resultados obtenidos con LEPTS, SP y medidas experimentales son coincidentes en términos de dosis absorbida. Otra cuestión es si el daño biológico, estimado a partir de todos los procesos inelásticos, es o no proporcional a la dosis absorbida.

Para este análisis se simula en LEPTS un caso retrospectivo de un tratamiento de cáncer de próstata con 65 semillas insertadas a través de 17 agujas (figura 5.10). El tratamiento fue realizado con anterioridad en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid) mediante la técnica habitual en estos casos, conocida como TRUST (TransRectal UltraSound Technique) [182, 183, 184].

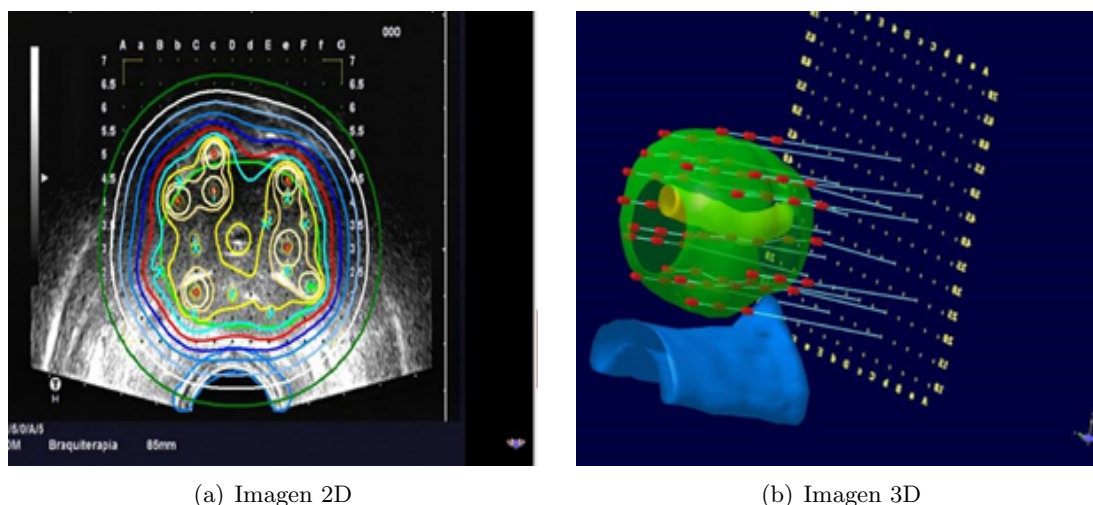


FIGURA 5.10: Imágenes obtenidas del SP del tratamiento de próstata con semillas. a) distribución de isodosis 30-240 % de la dosis de prescripción (145Gy) b) imagen tridimensional del implante; se muestran las semillas, la próstata (verde), uretra (amarillo) y recto (azul).

Se analizan 2 puntos en uretra, 2 en recto, 1 en próstata, 3 en tejido sano distante y otro a una distancia similar a la de los testículos. Las distancias medias de los puntos a las semillas varían entre 20.5 mm para un punto de uretra y 124.7 mm para el punto de testículos. La distancia mínima de cualquier punto a una semilla es 5.4 mm.

En cada punto se centra una esfera en la que se evalúan los resultados de LEPTS. La tasa de dosis absorbida (cGy/h) coincide en todos los puntos con la del SP con diferencias $< 5\%$ exceptuando el punto lejano de testículos, donde LEPTS obtiene un valor de un 17% menor. A grandes distancias, el SP calcula mediante ciertas extrapolaciones ya que

se asume que no se requiere tanta precisión de cálculo al haber disminuido mucho la tasa de dosis. Otro aspecto destacable es que las diferencias en el cálculo de la dosis entre LEPTS y SP aumentan ligeramente respecto a las obtenidas en el eje transversal en la sección anterior. La diferencia fundamental entre los cálculos en ambas situaciones es que para los puntos anatómicos y 67 semillas, θ es una variable que introduce nuevas incertidumbres, fundamentalmente en el SP.

Los resultados obtenidos en LEPTS del estudio a nivel molecular se resumen en los cuadros 5.3, 5.4 y 5.5. En el cuadro 5.3 se muestra la distancia media de cada punto anatómico analizado al conjunto de semillas, la tasa de dosis absorbida y el número de interacciones (Rayleigh, Compton o fotoeléctrica) de los fotones en las esferas por cada fotón primario emitido. Como puede observarse, el rango de distancias al implante (~ 2 -12 cm) es suficientemente amplio como para poder analizar el potencial cambio de espectro electrónico con la profundidad que pudiera dar lugar a diferentes ratios entre las secciones eficaces de interacción de electrones según la distancia al implante. El número de interacciones Compton es del orden de las fotoeléctricas en cada volumen de análisis, aspecto que puede favorecer que, en principio, el espectro de fotones y, como consecuencia, de electrones varíe con la profundidad. En los cuadros 5.4 y 5.5 se muestran los resultados de las diferentes vías de interacción de los electrones, de nuevo, por fotón primario emitido. Incluso en el caso de fotones, en un análisis del potencial daño inducido a nivel molecular son las interacciones de electrones a esta escala las que deben analizarse.

	Distancia media (mm)	cGy/h	Compton	Fotoeléctrico	Rayleigh
Tejido sano (1)	22.31	13.54	1.460×10^{-4}	1.499×10^{-4}	4.289×10^{-5}
Uretra (2)	20.49	10.30	1.053×10^{-4}	1.138×10^{-4}	3.157×10^{-5}
Uretra (1)	30.97	5.45	5.433×10^{-5}	6.012×10^{-5}	1.613×10^{-5}
Recto (1)	36.79	3.58	3.593×10^{-5}	3.973×10^{-5}	1.008×10^{-5}
Tejido sano (3)	45.47	1.60	1.682×10^{-5}	1.759×10^{-5}	4.771×10^{-6}
Próstata	48.29	1.11	1.188×10^{-5}	1.221×10^{-5}	3.487×10^{-6}
Recto (2)	64.91	0.42	4.462×10^{-6}	4.560×10^{-6}	1.355×10^{-6}
Tejido sano (2)	99.32	0.057	6.477×10^{-7}	5.973×10^{-7}	1.940×10^{-7}
Testículos	124.69	0.0124	1.432×10^{-7}	1.253×10^{-7}	3.867×10^{-8}

CUADRO 5.3: Valores obtenidos en LEPTS de distancia media a las semillas, tasa de dosis absorbida y colisiones iniciales por fotón emitido.

	Elástica	Ionización	Excitación electrónica
Tejido sano (1)	32.73	1.215×10^{-1}	2.290×10^{-2}
Uretra (2)	24.90	9.242×10^{-2}	1.739×10^{-2}
Uretra (1)	13.17	4.891×10^{-2}	9.189×10^{-3}
Recto (1)	8.654	3.213×10^{-2}	6.037×10^{-3}
Tejido sano (3)	3.856	1.430×10^{-2}	2.695×10^{-3}
Próstata	2.691	9.992×10^{-3}	1.886×10^{-3}
Recto (2)	1.013	3.760×10^{-3}	7.062×10^{-4}
Tejido sano (2)	0.137	5.077×10^{-4}	9.553×10^{-5}
Testículos	0.0301	1.115×10^{-4}	2.097×10^{-5}

CUADRO 5.4: Valores obtenidos en LEPTS de dispersiones elásticas, de ionización y excitaciones electrónicas por fotón emitido.

	Excit. rotacional	Excit. vibracional	Disociación neutra	e-attachment
Tejido sano (1)	57.31	9.969×10^{-1}	5.148×10^{-2}	5.617×10^{-3}
Uretra (2)	43.59	7.588×10^{-1}	3.921×10^{-2}	4.272×10^{-3}
Uretra (1)	23.07	4.014×10^{-1}	2.072×10^{-2}	2.248×10^{-3}
Recto (1)	15.15	2.636×10^{-1}	1.363×10^{-2}	1.478×10^{-3}
Tejido sano (3)	6.749	1.175×10^{-1}	6.059×10^{-3}	6.617×10^{-4}
Próstata	4.712	8.198×10^{-2}	4.237×10^{-3}	4.589×10^{-4}
Recto (2)	1.774	3.088×10^{-2}	1.595×10^{-3}	1.734×10^{-4}
Tejido sano (2)	0.239	4.173×10^{-3}	2.159×10^{-4}	2.391×10^{-5}
Testículos	0.0526	9.160×10^{-4}	4.708×10^{-5}	5.115×10^{-6}

CUADRO 5.5: Valores obtenidos en LEPTS de dispersiones de excitaciones rotacionales, excitaciones vibracionales, disociaciones neutras y de e-attachment por fotón emitido.

Del análisis de estos valores se pueden obtener varias conclusiones:

1. De acuerdo al método de análisis propuesto, se obtiene que la razón de las interacciones de los electrones generados frente a las ionizaciones es constante, independientemente de la distancia del punto (esfera) al implante. Estas proporciones se muestran a continuación en el cuadro 5.6.

Ionizaciones	Elast.	Excit. elect.	Excit. rot.	Excit. vibr.	Dis. neutra	e-attachment
1	269	0.19	472	8.2	0.42	0.05

CUADRO 5.6: Razón de interacciones inelásticas frente a las ionizaciones en esferas de $r=1$ mm para cualquier punto analizado.

2. Las excitaciones vibracionales y rotacionales son las interacciones inelásticas más abundantes, especialmente las últimas, siendo éstas dos órdenes de magnitud superiores a las ionizaciones. El resto de interacciones evaluadas, disociaciones neutras y de captura electrónica, tienen una contribución apreciable al compararse con las ionizaciones.

3. Las interacciones elásticas son muy abundantes, con una proporción de 270:1 frente a las ionizaciones. Es fundamental disponer de un modelo adecuado que describa estas interacciones en una simulación a escala molecular en un amplio rango de energías, como es IAM-SCAR +I.
4. Por lo tanto, aun pudiendo existir un incremento de daño debido a interacciones diferentes a las ionizaciones y excitaciones electrónicas, éste es en todo caso proporcional, a través de la misma constante, en todos los puntos analizados a las ionizaciones.
5. Se puede afirmar que la dosis absorbida es una magnitud que describe correctamente el daño inicial directo por radiación en estos tratamientos de semillas de yodo calculados en agua líquida.

5.3. Fuente de alta tasa de dosis de ^{192}Ir

El ^{192}Ir ha sido usado en braquiterapia desde los años 60, inicialmente en forma de hilos. En la actualidad es el isótopo más extendido en el ámbito hospitalario, fundamentalmente en forma de cápsula milimétrica (figura 5.11) para realizar los tratamientos de alta tasa de dosis (High Dose Rate, HDR). Debido a su reducida dimensión y al control del tiempo de irradiación en cada posición de parada de la fuente, se pueden obtener distribuciones dosimétricas irregulares que se adapten a la forma del tumor.

Este isótopo decae vía β^- , con emisión de electrones de hasta 675 keV, en el 95 %

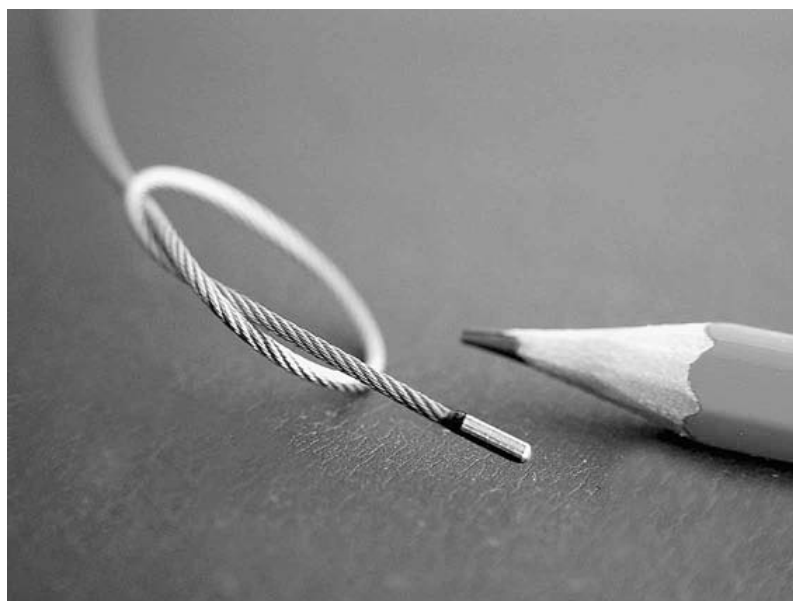


FIGURA 5.11: Fotografía de una cápsula de ^{192}Ir de alta tasa de dosis (HDR). Figura tomada de [175].

de los casos a los estados excitados de ^{192}Pt , desde los que existe emisión gamma. En el $\sim 5\%$ restante, el ^{192}Ir decae vía captura electrónica a estados excitados de ^{192}Os , de nuevo con emisión gamma desde éstos en su relajación al estado fundamental. El esquema completo de desintegración del ^{192}Ir se muestra en la figura 5.12.

Tiene un periodo de semidesintegración de 73.81 días, aproximadamente 1 % por día.

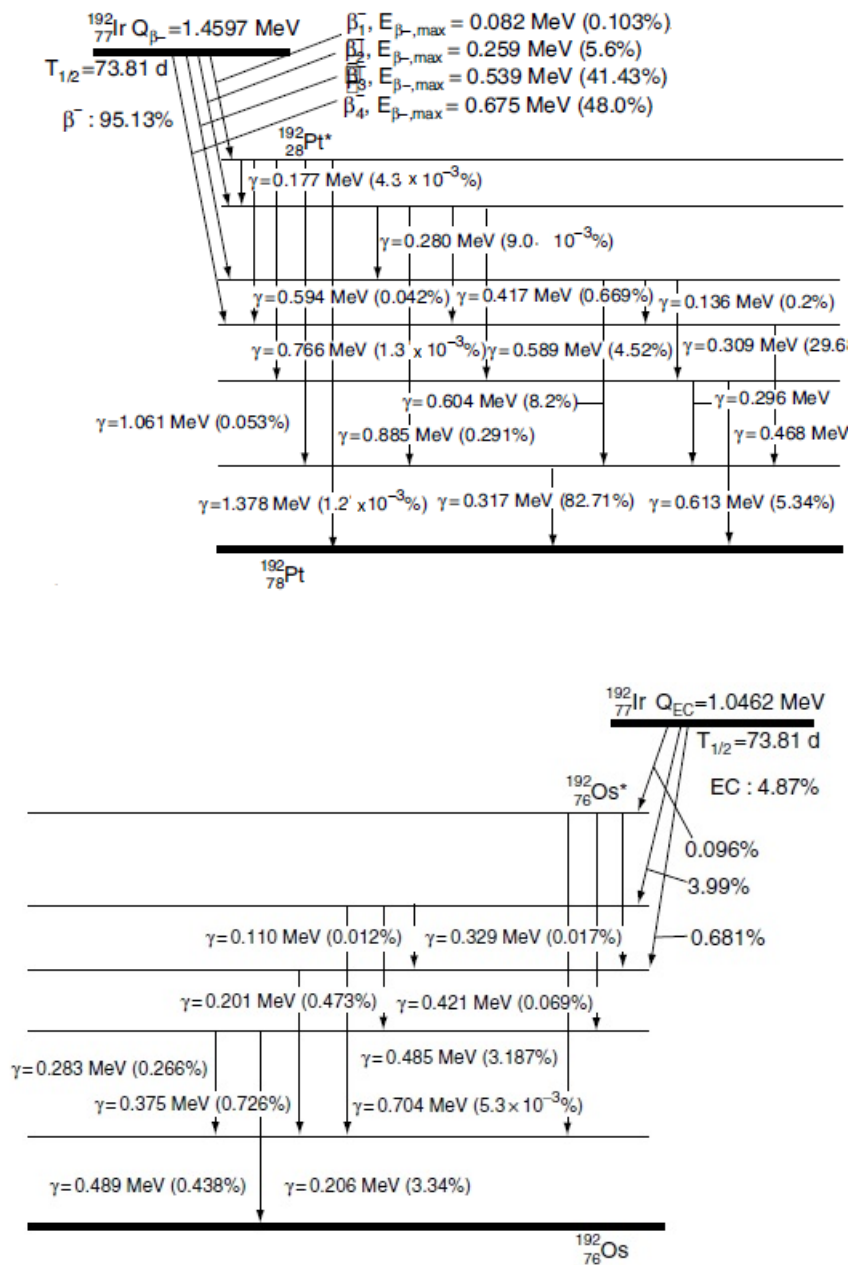


FIGURA 5.12: Esquema de desintegración del isótopo ^{192}Ir . a) vía β^- con una probabilidad del 95 %. b) desintegración vía captura electrónica (EC) con una probabilidad aproximada del 5 %.

5.3.1. Emisión de la cápsula

La alta tasa de emisión de la fuente de HDR hizo que el espectro no pudiera obtenerse debido a la saturación del equipo de medida. Por lo tanto, el espectro de emisión de la cápsula se obtuvo en LEPTS introduciendo las características geométricas y materiales de la fuente y realizando una simulación. A partir del espectro de emisión del ^{192}Ir puro se obtuvo el espectro a la salida de la cápsula.

La fuente utilizada en este trabajo fue el modelo microSelectron-v2r (mHDR-v2r), suministrada por la empresa Elekta; sus características se muestran en la figura 5.13. De acuerdo a las especificaciones publicadas para esta fuente [185], la capa exterior de 0.1 mm es de acero inoxidable AISI 316L de densidad 8 gcm^{-3} y el material radiactivo es un cilindro de ^{192}Ir de 0.6 mm de diámetro y una longitud de 3.5 mm.

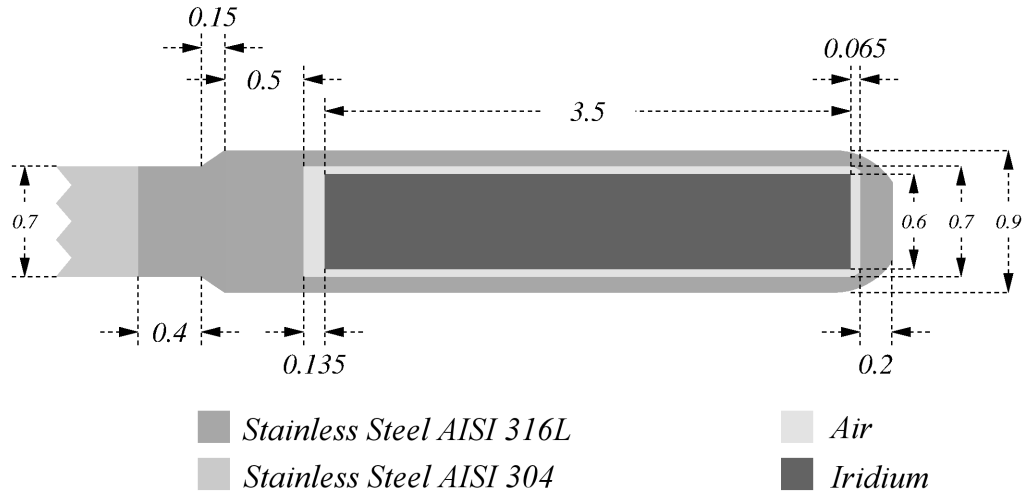


FIGURA 5.13: Esquema de la fuente mHDR-v2r. Las distancias están en mm.

La geometría de la fuente empleada en LEPTS se muestra en la figura 5.14. Las densidades asignadas al cilindro de iridio y a la cápsula de acero fueron 22.42 y 8.03 gcm^{-3} respectivamente.



FIGURA 5.14: Vista transversal y longitudinal de la fuente empleada en LEPTS.

Los resultados para el eje transversal, en número de fotones y electrones por desintegración, se muestran en la figuras 5.15 y 5.16.

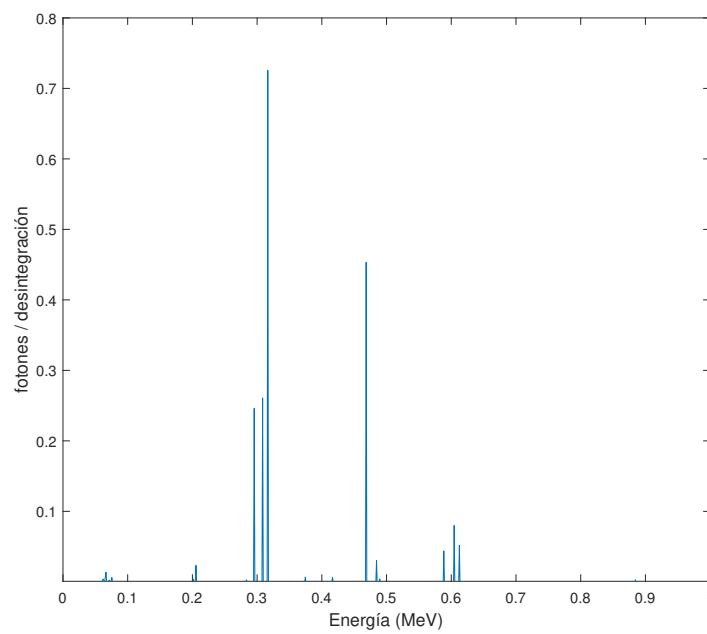
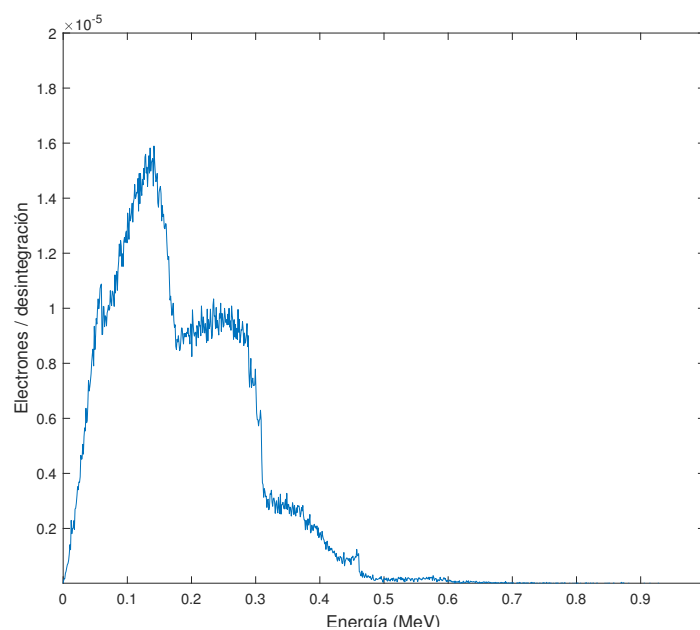


FIGURA 5.15: Fotones emitidos fuera de la cápsula por desintegración.

FIGURA 5.16: Electrones emitidos por desintegración fuera de la cápsula ($\times 10^{-5}$)

5.3.2. Comparación de la tasa de dosis absorbida en agua líquida

De nuevo, como parte del procedimiento se comparan la tasa de dosis absorbida en el eje transversal de la fuente calculada por LEPTS, el SP y la obtenida experimentalmente. El SP utilizado para la fuente de iridio es OncentraBrachy (Elekta, Suecia). El cálculo se realiza de acuerdo al protocolo TG43, explicado en la sección 5.2.3.1, con los datos

específicos de la fuente mHDR-v2r [185]. En este caso, los cálculos con código MC de propósito general para obtener los datos de las tablas TG43 incluyen el transporte electrónico. Como es habitual en estos códigos, el valor de la energía de corte es 10 keV. La incertidumbre estimada para estos cálculos es $\sim 7\%$ en el punto de referencia ($r=1\text{cm}$, $\theta=90^\circ$) y superior en el resto de localizaciones [179].

Las medidas se realizaron en la cuba de agua motorizada modelo RFA300 (Wellhoffer-Scanditronix). La cámara de ionización utilizada en las medidas fue el modelo Semiflex 31010 (PTW) [186] de volumen activo de 0.125 cm^3 (figura 5.17) y el electrómetro fue el modelo UnidosE (PTW), que presenta una resolución de 0.01 pC y una incertidumbre de funcionamiento de 0.5 %.



FIGURA 5.17: Fotografía de la cámara de ionización Semiflex [186]

Las medidas fueron realizadas en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid), donde se dispone de una unidad de tratamiento microSelectron-v3 (Elekta) que contiene una fuente mHDR-v2r.

Para la obtención de la tasa de dosis absorbida en agua por unidad de S_k ($\text{cGy h}^{-1}\text{U}^{-1}$) se sigue un procedimiento similar al utilizado en el caso del yodo. Sin embargo, en este caso, la perturbación del electrodo central es mucho menor debido a que las energías de los fotones son mayores y a que el material es aluminio en lugar de acero. Además, el factor de calibración de la cámara en ^{192}Ir para la dosis en aire se obtiene de manera experimental. Conocido el valor de S_k (promediado entre la medida y el certificado de calibración) y teniendo en cuenta que $S_k = \dot{K}_\alpha(r)r^2$, donde $\dot{K}_\alpha(r)$ es la tasa de kerma en aire a una distancia r de la fuente, se puede obtener de manera experimental el factor de calibración de kerma en aire para la cámara en la energía del iridio a través de la siguiente fórmula

$$N_k(\text{cGy/pC}) = \frac{S_k t}{M r^2} \quad (5.3)$$

donde t es el tiempo de integración de la medida en horas, M es la carga recogida corregida por condiciones ambientales (ver sección 5.2.3.2) en pC y r es la distancia de medida en cm.

El valor obtenido para la cámara Semiflex (PTW) en la energía de iridio fue

$$N_k(\text{cGy/pC}) = 0.244 \pm 0.015 \quad (5.4)$$

Para las medidas en agua líquida, la dosis absorbida en este medio por unidad de S_k se obtiene a partir de la siguiente relación

$$\dot{D}_{S_K} = \frac{N_k(1 - g_\alpha)I(pA)\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{w,\alpha} 3600}{S_K} \quad (5.5)$$

donde \dot{D}_{S_K} es la tasa de dosis por unidad de S_k expresada en $(\text{cGyh}^{-1}\text{U}^{-1})$, g_α es la fracción de la energía de los electrones que se pierde en procesos radiativos en aire, N_k es el factor de conversión de carga a tasa de kerma en aire, I es la intensidad de corriente en la cámara de ionización en pA y $\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{w,\alpha}$ es la razón agua-aire de los coeficientes másicos de atenuación de energía.

Los valores numéricos utilizados en la ecuación 5.7 se muestran en el cuadro 5.7. Estos valores son válidos para una energía efectiva del ^{192}Ir de ~ 400 keV y la cámara de ionización Semiflex 31010 (PTW).

$N_k(\text{cGy/pC})$	$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{w,\alpha}$	g_α
0.244	1.112	0.00097

CUADRO 5.7: Valores utilizados para el cálculo de la dosis absorbida en agua con cámara Semiflex 31010 (PTW) y fuente de ^{192}Ir

La simulación en LEPTS considera una fuente con la geometría dada en la figura 5.14. El número de fotones por desintegración es 2.35 y el de electrones, 1.24 [175].

La incertidumbre estimada para estos cálculos en el SP es $\sim 7\%$ en el punto de referencia ($r=1\text{cm}$, $\theta=90^\circ$) y superior en el resto de localizaciones [179].

En cuanto al procedimiento experimental, las fuentes principales de incertidumbre en la dosis están relacionadas con la distancia fuente-cámara $\sim 4\%$, $N_k \sim 5\%$ y $S_k \sim 3.5\%$. La reproducibilidad de las medidas en este caso fue buena en cada punto de medida ($< 5\%$). Los factores de perturbación asociados a las desviaciones de la teoría formal de una cavidad de aire rodeada de agua se tienen en cuenta como incertidumbre. Sumadas todas las contribuciones, se puede establecer una cota superior de $\sim 10\%$ para la medida de la dosis absorbida en agua.

La componente estadística a la incertidumbre de la simulación es menor a 1% , siendo las

secciones eficaces de interacción y los valores de pérdida de energía los que más contribuyen. Puede establecerse un valor de 10 – 15 % de incertidumbre para esta simulación en términos de energía impartida.

Los resultados en el eje transversal de la fuente obtenidos con los tres sistemas se muestran en la figura 5.18.

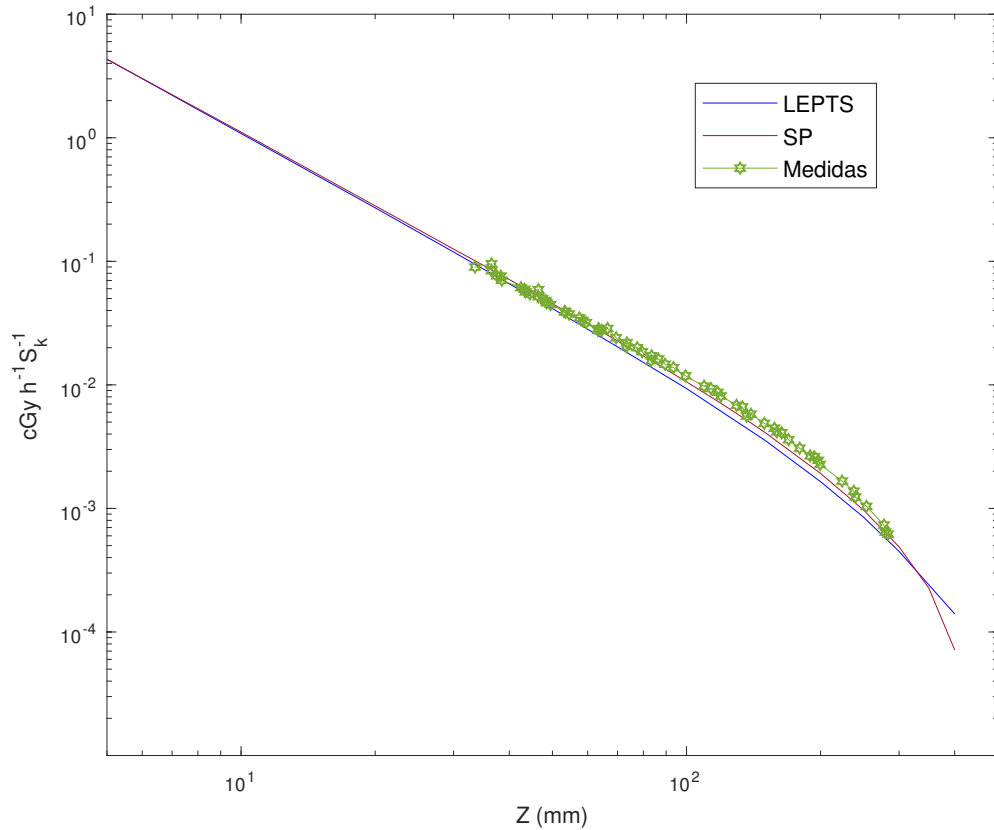


FIGURA 5.18: Tasa de dosis absorbida por unidad de S_k de la fuente en el eje transversal en función de la profundidad. La imagen incluye el cálculo de LEPTS, sistema de planificación (SP) y medidas.

Como puede observarse, SP y LEPTS presentan un comportamiento ligeramente divergente con la profundidad. Las diferencias son prácticamente nulas a 1 cm, del orden del 5 % a 3 cm, del 12 % a 8 cm y del 17 % a 20 cm, rango en el que se encuentra la máxima diferencia entre ambos. A partir de esta profundidad, comienzan a converger de nuevo debido a una brusca caída en el cálculo del SP. No obstante, a grandes profundidades el SP utiliza reglas de extrapolación y esto explicaría, al menos en parte, el cambio de tendencia.

Las medidas, realizadas en el rango de 3-28 cm, tienen un comportamiento algo diferente. Para distancias a la fuente entre 3 y 5 cm, los valores experimentales se sitúan entre

los dos sistemas de cálculo, con diferencias pequeñas, por tanto, entre los tres métodos. A partir de 7 cm hasta unos 25 cm, presenta valores superiores al SP en un 10 % y las diferencias entre medidas y LEPTS a estas distancias se sitúan cerca del 25 %.

Existe una tendencia divergente continua (hasta 25 cm) entre SP y LEPTS, debida a las diferencias propias de cada modelo, tanto en los datos físicos como en la simulación por Montecarlo. A pesar de que LEPTS sigue la trayectoria de los electrones hasta su termalización, no se observa repercusión en irradiaciones con fotones, ya que tiende a calcular menos dosis que el SP con la profundidad.

Las diferencias encontradas entre los métodos tendrían, en todo caso, poco impacto a nivel clínico. El comportamiento en profundidad de la tasa de dosis absorbida está gobernado por el efecto del inverso del cuadrado de la distancia. Por lo tanto, a distancias tan grandes, aún teniendo diferencias significativas, éstas son respecto a valores muy bajos.

5.3.3. Estudio a escala molecular

De nuevo, se analizan las interacciones en las esferas de radio 1 mm situadas a distintas profundidades a lo largo del eje transversal de la fuente. Los resultados, por fotón primario emitido, se muestran en los cuadros 5.8, 5.9 y 5.10.

z (mm)	Rayleigh	Compton	Fotoeléctrico
5	2.483×10^{-6}	3.289×10^{-4}	9.713×10^{-7}
10	8.779×10^{-7}	1.163×10^{-4}	3.434×10^{-7}
20	3.104×10^{-7}	4.112×10^{-5}	1.214×10^{-7}
30	1.689×10^{-7}	2.238×10^{-5}	6.609×10^{-8}
50	7.852×10^{-8}	1.040×10^{-5}	3.072×10^{-8}
70	4.740×10^{-8}	6.279×10^{-6}	1.854×10^{-8}
100	2.776×10^{-8}	3.678×10^{-6}	1.086×10^{-8}
150	1.511×10^{-8}	2.002×10^{-6}	5.911×10^{-9}
200	9.815×10^{-9}	1.300×10^{-6}	3.840×10^{-9}
250	7.023×10^{-9}	9.303×10^{-7}	2.747×10^{-9}
300	5.342×10^{-9}	7.077×10^{-7}	2.090×10^{-9}
400	3.470×10^{-9}	4.597×10^{-7}	1.358×10^{-9}

CUADRO 5.8: Colisiones de los fotones en función de la profundidad para ^{192}Ir . Los resultados son para esferas de $r = 1$ mm por fotón primario emitido.

Para cada profundidad se obtienen las frecuencias de cada tipo de interacción inelástica relativas a ionizaciones (Cuadro 5.11). Como ocurría en el caso anterior, y pese a tener un espectro primario en un rango energético superior, las proporciones entre todos tipos de interacciones son las mismas en todas las profundidades.

Aunque el depósito de energía se debe a los electrones, los resultados de LEPTS muestran que, tanto en el caso de yodo como de iridio en agua líquida, son los fotones los que

z (mm)	Elásticas	Ionizaciones	Excit. electrónicas	Excit. rotacionales
5	1.016×10^2	6.632×10^{-1}	2.499×10^{-1}	1.861×10^2
10	2.596×10^1	1.695×10^{-1}	6.388×10^{-2}	4.757×10^1
20	6.510×10^0	4.250×10^{-2}	1.603×10^{-2}	1.193×10^1
30	2.881×10^0	1.881×10^{-2}	7.094×10^{-3}	5.279×10^0
50	9.950×10^{-1}	6.494×10^{-3}	2.451×10^{-3}	1.823×10^0
70	4.988×10^{-1}	3.255×10^{-3}	1.229×10^{-3}	9.140×10^{-1}
100	2.276×10^{-1}	1.485×10^{-3}	5.608×10^{-4}	4.171×10^{-1}
150	8.886×10^{-2}	5.796×10^{-4}	2.188×10^{-4}	1.628×10^{-1}
200	4.186×10^{-2}	2.729×10^{-4}	1.030×10^{-4}	7.671×10^{-2}
250	2.115×10^{-2}	1.379×10^{-4}	5.202×10^{-5}	3.875×10^{-2}
300	1.145×10^{-2}	7.460×10^{-5}	2.813×10^{-5}	2.097×10^{-2}
400	3.619×10^{-3}	2.358×10^{-5}	8.893×10^{-6}	6.631×10^{-3}

CUADRO 5.9: Colisiones de los electrones en función de la profundidad. Se incluyen elásticas, ionizaciones, excitaciones electrónicas y excitaciones rotacionales. Los resultados son obtenidos esferas de $r = 1$ mm por fotón primario emitido.

z (mm)	Excitaciones vibracionales	Disociaciones neutra	e-attachment
5	2.999×10^0	1.889×10^{-1}	3.831×10^{-2}
10	7.665×10^{-1}	4.840×10^{-2}	9.791×10^{-3}
20	1.923×10^{-1}	1.219×10^{-2}	2.456×10^{-3}
30	8.506×10^{-2}	5.417×10^{-3}	1.086×10^{-3}
50	2.938×10^{-2}	1.889×10^{-3}	3.754×10^{-4}
70	1.473×10^{-2}	9.538×10^{-4}	1.882×10^{-4}
100	6.721×10^{-3}	4.399×10^{-4}	8.584×10^{-5}
150	2.624×10^{-3}	1.740×10^{-4}	3.349×10^{-5}
200	1.236×10^{-3}	8.279×10^{-5}	1.578×10^{-5}
250	6.243×10^{-4}	4.215×10^{-5}	7.991×10^{-6}
300	3.379×10^{-4}	2.293×10^{-5}	4.310×10^{-6}
400	1.069×10^{-4}	7.296×10^{-6}	1.362×10^{-6}

CUADRO 5.10: Colisiones de los electrones en función de la profundidad. Se incluyen excitaciones vibracionales, disociaciones neutras y resonancias e-attachment. Los resultados son obtenidos esferas de $r = 1$ mm por fotón primario emitido.

z (mm)	Ioniz.	Elast.	Excit. elec.	Exct. rot.	Exict. vibr.	Dis. neutra.	e-attachment
todas	1	153	0.38	281	4.5	0.28	0.06

CUADRO 5.11: Razones de todas las colisiones frente a las ionizaciones para ^{192}Ir en las esferas.

determinan el patrón de interacciones de los electrones, manteniéndose constantes con la profundidad las razones entre todas las secciones eficaces de interacción de electrones con agua líquida.

5.4. Electrones primarios

Los electrones son partículas cargadas que tienen un comportamiento muy diferente a los fotones en su penetración en el medio. Pierden energía de manera continua a través de numerosas colisiones elásticas e inelásticas, describiendo trayectorias erráticas. Al final de la trayectoria de cada electrón, la probabilidad de interacción aumenta de manera brusca haciendo que también lo haga la energía depositada por unidad de longitud. Este es el típico comportamiento de partícula cargada que da lugar al pico de Bragg. Sin embargo, en el caso de electrones, debido a su pequeña masa tienden a alejarse de su trayectoria inicial, de modo que cada electrón, incluso de la misma energía, finaliza su trayectoria a una profundidad diferente (range straggling).

Por debajo de 100 eV, la tendencia de cada sección eficaz está claramente diferenciada del resto. Además, las colisiones de tipo electron-attachment solo se dan en un pequeño rango energético alrededor de 10 eV aproximadamente. En los espectros de pérdida de energía con moléculas biológicas, incluida el agua, se obtiene que la mayoría de las colisiones transfieren menos de 50 eV independientemente de la energía incidente [58]. Por tanto, en el recorrido de un haz de electrones tendremos electrones primarios cuya energía irá disminuyendo con la profundidad así como un flujo de electrones de baja energía creado en las colisiones.

El plan de investigación incluía el estudio con una simulación con LEPTS de un haz clínico de pocos MeV, de un modo similar a lo realizado con las fuentes de braquiterapia.

5.4.1. Haz de electrones de 5 MeV

Para poder realizar una simulación se necesita el espectro del haz en la superficie del medio. Sin embargo, la intensidad de los haces de electrones de un Linac saturan la electrónica de la que se disponía para poder medir el espectro. Por esta razón, se incorporaron los datos de un haz de 5 MeV del trabajo de Ding y Rogers [187] con código Monte Carlo EGS4 para un Linac SL75-20 (Elekta, Suecia), modelo precursor y similar al Linac Precise (Elekta, Suecia) del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) en el que se pretendía realizar las medidas. En las figuras 5.19 y 5.20 se muestran las frecuencias energéticas y angulares para cada *pencil beam* que compone un haz de 10 cm × 10 cm en aproximación de incidencia plana. El campo de partículas en la superficie de entrada del medio irradiado se compone de una combinación de electrones y fotones. A su vez, el campo de electrones es una combinación de electrones directos y de aquellos generados (o dispersados) de manera indirecta en las colisiones que se producen en la cabeza.

LEPTS incorpora un gran número de vías de colisión, de modo que para lograr una estadística adecuada en la simulación (< 1 %), se precisa de unos requerimientos altos

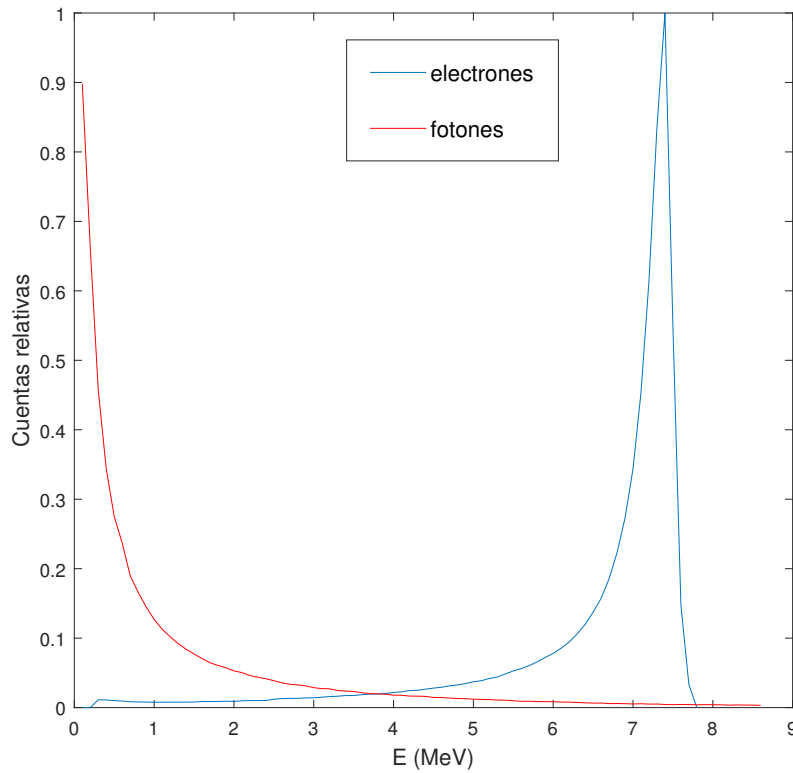


FIGURA 5.19: Distribución en energías de un haz de energía nominal de 5 MeV para un campo $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ de un Linac SL75-20. Electrones (azul) y fotones (rojo).

de tiempo de cálculo. Estas necesidades resultaron ser excesivas para la energía de 5 MeV, por lo que el estudio se modificó para realizar:

- a) una simulación del haz de 5 MeV con el espectro de entrada de las figuras 5.19 y 5.20 con Geant4.
- b) una simulación de un haz de 1 MeV monoenergético en Geant4, Genat4-DNA y LEPTS.

Incluso en el caso de 1 MeV, las simulaciones se realizaron por capas. Es decir, para lograr una estadística aceptable se contabilizan los eventos que tienen lugar en un volumen de $100\text{ mm} \times 100\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ para 5 MeV y $100\text{ mm} \times 100\text{ mm} \times 0.1\text{ mm}$ para 1 MeV. En los cálculos del sistema de planificación, el perfil de dosis absorbida profundidad en el eje central del campo y el que se obtiene integrando en cada uno de los planos son iguales.

Geant4 es un código Monte Carlo de *historia condensada* con una energía de corte alta que no incorpora detalles físicos a escala molecular.

En la figura 5.21 se muestran los resultados obtenidos por el sistema de planificación, por Geant4 para este haz y por Geant4 para un haz monoenergético de 5 MeV sin distribución angular. Por el tipo de algoritmo que utiliza el sistema de planificación [188]

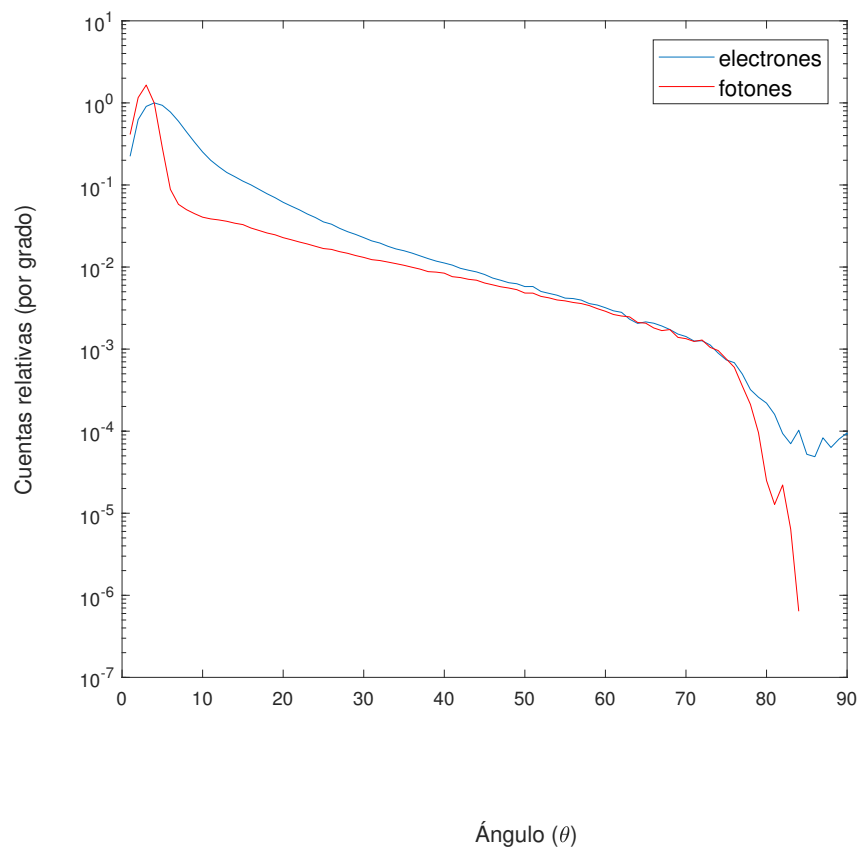


FIGURA 5.20: Distribución angular de electrones y fotones un pencil beam de energía nominal de 5 MeV para un campo $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ de un Linac SL75-20.

el perfil en profundidad es ajustado a las medidas, por lo que sistema de planificación y medidas son forzosamente coincidentes.

El cálculo del SP y de Geant4 coinciden en los primeros 15 mm. A partir de esta profundidad, la simulación de Geant4 tiene un incremento de lo que parece ser un pico tipo Bragg, ya que este efecto crece en el haz monoenergético.

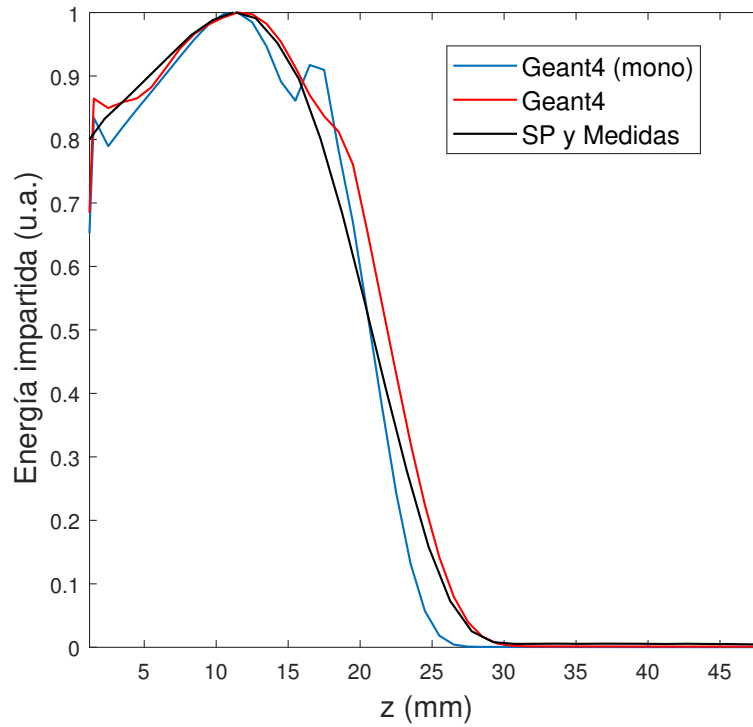


FIGURA 5.21: Perfiles de dosis absorbida en profundidad: SP y Geant4 para un campo con espectro dado por las figuras 5.19 y 5.20 y un haz monoenergético de 5 MeV sin distribución angular (Geant4[mono])

5.4.2. Haz de electrones de 1 MeV

Para poder realizar un estudio de evento por evento se simuló un haz de $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ monoenergético de 1 MeV sin divergencia ni distribución angular, manteniéndose el modelo de capas en todos los casos: Geant4, Geant4-DNA y LEPTS. Geant4-DNA es un módulo específicamente diseñado para cálculos a escala del ADN, con una energía de corte de $\sim 10\text{ eV}$. En la versión utilizada solo están incorporadas las ionizaciones y las excitaciones electrónicas [189]. Los resultados de la energía depositada en cada lámina en función de la profundidad se muestran en la figura 5.22.

Como se puede observar, existe poca coincidencia entre las simulaciones con los tres modelos, exceptuando el alcance máximo. Los resultados obtenidos parecen ser consecuencia de los datos físicos de cada modelo y de la interacción entre éstos y la simulación. Geant4 y Geant4-DNA tienen un comportamiento más parecido, aunque en Geant4 pueden observarse de nuevo, lo que parece un pico de Bragg que, sin embargo, no aparece en Geant4-DNA.

La simulación con LEPTS presenta claramente un pico de Bragg ensanchado. Como es bien sabido, un haz monoenergético que pierde su energía por colisiones inelásticas sin

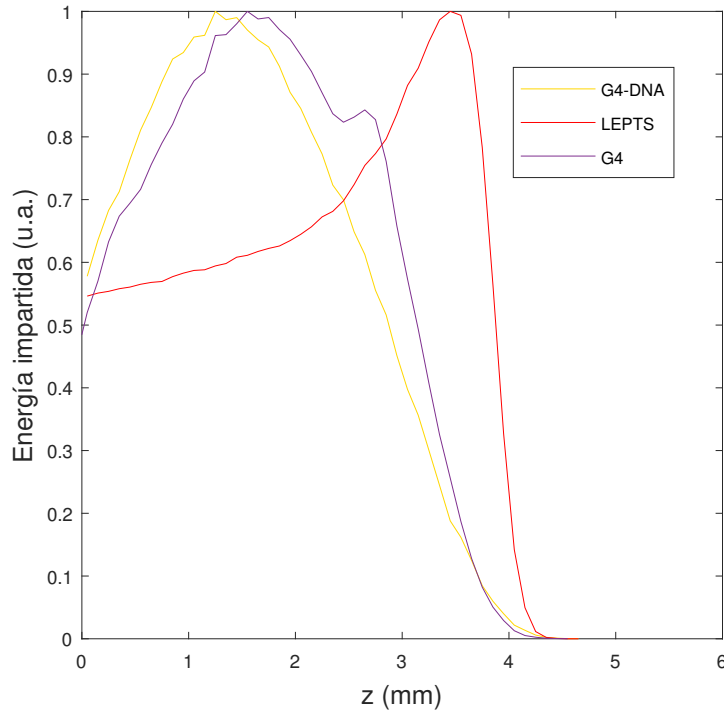


FIGURA 5.22: Energía impartida en cada lámina vs. profundidad en agua para un haz de electrones plano de 1 MeV calculada con LEPTS, Geant4-DNA y Geant4.

posibilidad de dispersión presenta un pico de Bragg bien definido al final de su trayectoria. LEPTS predice un comportamiento similar pero presenta un máximo ensanchado debido a las dispersiones elásticas e inelásticas en las proximidades del alcance máximo. En todo caso, los resultados obtenidos en el caso de electrones deben considerarse como preliminares. Para poder investigar el papel de las interacciones menos energéticas en un haz de electrones y poder diferenciar características propias de la radiación convendría realizar una simulación en un centro de cálculo de mayor capacidad.

Referencias

- [3] B. Boudaiffa y col. "Resonant formation of DNA strand breaks by low-energy (3 to 20 eV) electrons." En: *Science* 287 (2000), págs. 1658-1660.
- [4] B. Boudaiffa y col. "Cross sections for low-energy (10-50 eV) electron damage to DNA." En: *Radiat Res.* 157 (2002), págs. 227-234.
- [5] M. A. Huels y col. "Single, Double, and Multiple Double Strand Breaks Induced in DNA by 3-100 eV Electrons". En: *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003), págs. 4467-4477.
- [7] F. Blanco y col. "Modeling low energy electron and positron tracks in biologically relevant media." En: *Eur Phys.J.D.* 67 (2013), págs. 199-217.
- [8] H. Nikjoo, D.T. O'Neill P.and Goodhead y M. Terrissol. "Computational modeling of low-energy electron-induced DNA damage by early physical and chemical events". En: *Int.J.Radiat.Biol.* 71 (1997), págs. 467-483.
- [32] H. Nikjoo y D.T. Goodhead. "Track structure analysis illustrating the prominent role of low-energy electrons in radiobiological effects of low-LET radiations." En: *Phys. Med. Biol.* 36 (1991), págs. 229-238.
- [58] A. Muñoz y col. "Electron-scattering cross sections and stopping powers in H₂O". En: *Phys. Rev. A* 76 (2007), pág. 052707.
- [163] M. A. Bernal. "Evaluation of the mean energy deposit during the impact of charged particles on liquid water". En: *Phys. Med. Biol.* 57 (2012), págs. 1745-1757.
- [164] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. "Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy". En: *IAEA TECDOC-1455* (2000).
- [165] R. Curik y col. "Rotational Excitation of H₂O by Cold Electrons". En: *Phys. Rev. Lett.* 97 (2006), pág. 123202.
- [166] C. Szmytkowski. "Absolute total cross sections for electron-water vapour scattering". En: *Chem. Phys. Lett.* 136 (1987), págs. 363-367.
- [167] A. Muñoz y col. "Single electron tracks in water vapour for energies below 100 eV". En: *Int. J. Mass Spectrom* 277 (2008), págs. 175-179.
- [168] A. El-Zein, M. J. Brunger y W. R. Newell. "Excitation of vibrational quanta in water by electron impact". En: *J. Phys. B* 33 (2000), págs. 5033-5044.
- [169] A. El-Zein, M. J. Brunger y W. R. Newell. "Resonance phenomena in electron impact excitation of the fundamental vibrational modes of water". En: *Chem. Phys. Lett.* 319 (2000), págs. 701-707.
- [170] C. E. Melton. "Cross Sections and Interpretation of Dissociative Attachment Reactions Producing OH, O, and H in H₂O". En: *J. Chem. Phys.* 57 (1972), págs. 4218-4225.

- [171] Y. Itikawa y N. J. Mason. "Cross Sections for Electron Collisions with Water Molecules". En: *J. Phys. Chem. Ref. Data* 34 (2005), págs. 1-22.
- [172] W. Kedzierski y col. "Isotope effects in the electron impact break-up of water". En: *J. Phys. B* 31 (1998), págs. 5361-5368.
- [173] T. Harb, W. Kedzierski y J. W. McConkey. "Production of ground state OH following electron impact on H₂O". En: *J. Chem. Phys.* 115 (2001), págs. 5507-5512.
- [174] R. Nath y Z. J. Chen. "Silver fluorescent x-ray yield and its influence on the dose rate constant for nine low-energy brachytherapy source models." En: *Med. Phys.* 34 (2007), págs. 3785-3793.
- [175] D. Baltas, L. Sakelliou y N. Zamboglou. "Source Specification and Source Calibration, in: The physics of Modern Brachytherapy For Oncology." En: (2007), págs. 205-289.
- [176] M. J. Rivard y col. "Update of AAPM Task Group No.43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations." En: *Med. Phys.* 31 (2004), págs. 633-674.
- [177] H. Hedtjärn, G. A. Carlsson y J. F. Williamson. "Monte Carlo-aided dosimetry of the Symmetra model I25.S06 125I, interstitial brachytherapy seed." En: *Med. Phys.* 27 (2000), págs. 1076-1085.
- [178] "A Handbook of Radioactivity Measurements". En: *National Council on Radiation Protection and Measurements*. (1985).
- [179] L.A. DeWerd y col. "A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO." En: *Med. Phys.* 38 (2011), págs. 782-801.
- [180] C. Ma y A. E. Nahum. "Bragg-Gray theory and ion chamber dosimetry for photon beams." En: *Phys. Med. Biol.* 36 (1997), págs. 413-428.
- [181] J. R. Snow, J. A. Micka y L. A. DeWerd. "Microionization chamber air-kerma calibration coefficients as a function of photon energy for x-ray spectra in the range of 20–250 kVp relative to 60Co." En: *Med. Phys.* 40 (2013), págs. 041711-041715.
- [182] D. Ash y col. "ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer". En: *Radiother. Oncol.* 57 (2000), págs. 315-321.
- [183] B. J. Davis y col. "American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy." En: *Brachytherapy* 11 (2012), págs. 6-19.
- [184] R. Nath y col. "AAPM Recommendations on Dose Prescription and Reporting Methods for Permanent Interstitial Brachytherapy for Prostate Cancer. AAPM Report N^o. 137." En: *Med. Phys.* 36 (2009), págs. 5310-5322.

- [185] D. Granero y col. “Dosimetry revisited for the HDR brachytherapy source model mHDR-v2”. En: *Med.Phys.* 38 (2011), págs. 487-494.
- [186] “https://www.ptw.de/semiflex_chambers0.html”. En: ().
- [187] G. X. Ding y D. W. O. Rogers. “Energy spectra, angular spread and dose distributions of electron beams from various accelerators used in radiotherapy.” En: *Institute for National Measurement Standards* (2003).
- [188] K. R. Hogstrom, M. D. Mills y P. R. Almond. “Electron beam dose calculations.” En: *Phys Med Biol.* 26 (1981), págs. 445-59.
- [189] S. Incerti y col. “Cross Sections for Electron Collisions with Water Molecules”. En: *International Journal of Modeling, Simulation, and Scientific Computing* 1 (2010), págs. 157-178.

Capítulo 6

Conclusiones

En esta tesis se han estudiado las colisiones entre electrones y moléculas de interés biológico desde diferentes perspectivas. Estas interacciones son las responsables del daño biológico independientemente del tipo de partícula inicial.

1. En la **parte experimental** se han obtenido parámetros colisionales de moléculas de interés biológico y se han alcanzado las siguientes conclusiones:
 - Los espectros de pérdida de energía en la pirimidina muestran que, independientemente de la energía del haz de electrones incidente, la energía perdida en las ionizaciones y excitaciones electrónicas es baja. La energía promedio perdida obtenida para haces de 30 eV y 1.5 keV es 12 y 30 eV, respectivamente.
 - Para la pirimidina, la ausencia de convergencia a energías altas (> 10 keV) entre el poder de frenado másico obtenido de los espectros de pérdida de energía y la σ_{inel} calculada con el modelo IAM-SCAR y los valores del NIST, reveló la necesidad de incluir las ionizaciones múltiples en los cálculos.
 - En las medidas de las secciones eficaces totales de dispersión en fenol, el equipo de transmisión por confinamiento magnético se usó por primera vez con muestras que se encontraban en estado sólido a temperatura ambiente. A pesar de que los valores de la incertidumbre experimental fueron altos (8-16 %), especialmente para bajas energías, se obtuvo un buen acuerdo con los valores teóricos calculados (IAM-SCAR+I).

La contribución fundamental a la incertidumbre procedió de una reproducibilidad experimental limitada así como de la discreta resolución en energía de las medidas. Esta última componente determina el rango angular en el que se corrigen de manera teórica las colisiones elásticas y rotacionales que el equipo no ha podido discriminar.

- Los primeros resultados de un nuevo diseño para el equipo de transmisión por confinamiento magnético muestran que se pueden alcanzar resoluciones en energía $\delta E \sim 0.2-0.3$ eV, lo que supone una mejora en un orden de magnitud frente al diseño utilizado con el fenol.

En estas condiciones de funcionamiento, este equipo puede utilizarse para la medida no solo de secciones eficaces totales, sino también de secciones eficaces diferenciales elásticas en moléculas de interés biológico.

- Con la incorporación de este tipo de datos, entre otros, el código Monte Carlo LEPTS simula el comportamiento de la radiación en medios biológicos, tratando cada interacción de manera individual. De este modo se puede estudiar, además de la energía impartida, las distribuciones y frecuencias de cada tipo de interacción a nivel molecular.

2. Se ha estudiado la **aplicación de simulaciones en LEPTS a situaciones clínicas**, con las siguientes conclusiones:

- En el caso de fotones (^{125}I y ^{192}Ir), la comparación en términos de energía impartida muestra que, a pesar de que LEPTS sigue la trayectoria de los electrones hasta energías muy bajas, no se aprecia un incremento del depósito de energía con la profundidad en comparación con el sistema de planificación y las medidas.

En relación al análisis a nivel molecular de las interacciones, en ambos estudios se obtiene que, independientemente de la profundidad, la proporción de cualquier vía de interacción inelástica frente a las ionizaciones es constante. Por tanto, aunque las interacciones poco energéticas, y muy numerosas en algunos casos, supongan un incremento del potencial daño biológico, éste sería proporcional a la dosis absorbida.

Todos estos resultados nos permiten concluir que, en el rango energético estudiado, son los fotones los que determinan el comportamiento de las interacciones de electrones, difuminando los posibles cambios en el espectro electrónico

que podrían dar lugar a diferentes probabilidades de interacción con la profundidad.

- En el caso de electrones primarios (5 y 1 MeV) aparecen diferencias importantes en el perfil de energía en profundidad calculado mediante Geant4 y el sistema de planificación para 5 MeV y entre Geant4, Geant4-DNA Y LEPTS para 1 MeV.

Nuevas investigaciones, en sistemas de cálculo más potentes, que se realizarán con el haz de 1 MeV, permitirán analizar si el origen de estas discrepancias está en la simulación, en los datos físicos o en ambos.

Lista de Publicaciones

1. M.C. Fuss, R. Colmenares, A.G. Sanz, A. Muñoz, J.C. Oller, F. Blanco, T.P.T. Do, M.J. Brunger, D. Almeida, P. Limão-Vieira and G. García. Electron interactions with tetrahydrofuran. *Journal of Physics: Conference Series* 373 (2012) 012010 (8); doi:10.1088/1742-6596/373/1/012010
2. R. Colmenares, A.G. Sanz, M.C. Fuss, F. Blanco and G. García. Stopping power for electrons in pyrimidine in the energy range 20–3000 eV. *Applied Radiation and Isotopes*. Volume 83, Part B (2014) 91-94; doi:10.1016/j.apradiso.2013.01.025
3. R. F. da Costa, E. M. de Oliveira, M. H. F. Bettega, M. T. do N. Varela, D. B. Jones, M. J. Brunger, F. Blanco, R. Colmenares, P. Limão-Vieira, G. García and M. A. P. Lima. Electron collisions with phenol: Total, integral, differential, and momentum transfer cross sections and the role of multichannel coupling effects on the elastic channel. *The Journal of Chemical Physics* 142 (2015) 104304 (14); doi: 10.1063/1.4913824
4. R. Colmenares, K. Krupa , A. Muñoz, F. Blanco, A. Willart, G. García. A process to describe radiation damage at the molecular level. Application to the ¹²⁵I seeds in water. *Applied Radiation and Isotopes* Volume 140 (2018) 163-170; doi: 10.1016/j.apradiso.2018.05.031
5. A. I. Lozano, J. C. Oller, K. Krupa, F. Ferreira da Silva, P. Limão-Vieira, F. Blanco, A. Muñoz, R. Colmenares, and G. García. Magnetically confined electron beam system for high resolution electron transmission-beam experiments. *Review of Scientific Instruments* 89 (2018) 063105 (7); doi: 10.1063/1.5030068